

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1920-1921. — N° 282

Contribution à l'étude des lymphadénies infectieuses

L'ADÉNIE ÉOSINOPHILIQUE PRURIGÈNE

(*Lymphogranulomatose*)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 20 Juillet 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Adolphe COLRAT

Interne des Hôpitaux -- Préparateur adjoint à la Faculté de Médecine
né à Lyon le 5 mars 1890



LYON

Imprimerie du SUD-EST

JEAN DEPRELLE, ÉDITEUR
3, Avenue de la Bibliothèque, 3

1921

Contribution à l'étude des lymphadénies infectieuses

L'ADÉNIE ÉOSINOPHILIQUE PRURIGÈNE

(Lymphogranulomatose)

Contribution à l'étude des lymphadénies infectieuses

L'ADÉNIE ÉOSINOPHILIQUE PRURIGÈNE

(Lymphogranulomatose)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 20 Juillet 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Adolphe COLRAT

Interne des Hôpitaux -- Préparateur adjoint à la Faculté de Médecine

né à Lyon le 5 mars 1890



LYON

Imprimerie du SUD-EST

JEAN DEPRELLE, ÉDITEUR

3, Avenue de la Bibliothèque, 3

1921

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire. M. HUGOUNENQ
Doyen. MM. J. LÉPINE
Assesseur. ROQUE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZENEUVE, BEAUVISAGE, LACASSAGNE, TESTUT

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. TEISSIER ROQUE BARD TIXIER BERARD X...
Cliniques chirurgicales	ROLET NICOLAS LÉPINE (J.) WEILL POLLOSSON (A.) LANNOIS ROCHET NOVE-JOSSERAND CLUZET HUGOUNENQ MOREL MOREAU GUIART LATARJET POLICART DOYON COLLET MOURIQUAND PAVIOT VILLARD ARLOING (F.) ETIENNE MARTIN COURMONT (P) PIC FLORENCE A.
Clinique obstétricale et Accouchements	
Clinique ophtalmologique	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	
Clinique neurologique et psychiatrique	
Clinique des maladies des enfants	
Clinique des maladies des femmes	
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	
Clinique des maladies des voies urinaires	
Clinique chirurgicale des maladies des enfants	
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	
Chimie biologique	
Chimie organique et Toxicologie	
Matière médicale et Botanique	
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	
Anatomie	
Anatomie générale et Histologie	
Physiologie	
Pathologie interne	
Pathologie et Thérapeutiques générales	
Anatomie pathologique	
Médecine opératoire	
Médecine expérimentale et comparée	
Médecine légale	
Hygiène	
Thérapeutique	
Pharmacologie	

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

chargés d'un cours de :	Pathologie externe	VALLAS
—	Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
—	Chimie minérale	BARRAL
—	Accouchements	COMMANDEUR
—	Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	PATEL
Botanique	BRETIN
Embryologie	HOVELACQUE
Stomatologie	TELLIER

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	GARIN	DUROUX	CORDIER
BRETIN	SAVY	HOVELACQUE	ROUBIER
LERICHE	FROMENT	TRILLAT	FAVRE
THEVENOT (Léon)	THEVENOT (Lucien)	SARVONAT	MURARD
TAVERNIER	PIERY	FLORENCE G.	BONNET
CADE	COTTE	ROCHAIX	GRAVIER, chargé des fonctions

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. PAVIOT, Président ; MOURIQUAND, Assesseur

MM. SAVY et FAVRE, Agrégés

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

PUBLICATIONS ANTÉRIEURES

Un cas de lithiase pancréatique (en collaboration avec le D^r BONNAMOUR).

(*Société médicale des Hôp. de Lyon*, 7 octobre 1919).

Hydroappendicite (en collaboration avec le D^r BONNAMOUR).

(*Société médicale des Hôp. de Lyon*, 4 nov. 1919).

La Méningite cérébro-spinale du vieillard (en collaboration avec le D^r BONNAMOUR).

(*Soc. méd. des Hôp. de Lyon*, 18 nov. 1919, et *Journal de Médecine de Lyon*, 5 juillet 1920).

Hypercholesterinémie et mal de Bright (en collaboration avec MM. CORDIER et BOULUD).

(*Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 9 décembre 1919).

L'hypercholestériménie dans les néphrites chroniques avec hypertension. (en collaboration avec MM. CORDIER et BOULUD).

(*Journal d'Urologie*, 1920, p. 81).

Hypertrophie du thymus chez un hérédosyphilitique. Régression de la tumeur et des signes respiratoires sous l'influence du traitement spécifique (en collaboration avec le Professeur MOURIQUAND).

(*Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 12 octobre 1920).

Le plasmocytome. Contribution à l'étude des tumeurs de la moelle osseuse (en collaboration avec le D^r J.-F. MARTIN).

(*Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, novembre 1920).

Le Traitement d'attaque des diphtéries graves (en collaboration avec le Professeur MOURIQUAND et le D^r MORENAS).

(*Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 16 nov. 1920).

Pleurésie interlobaire abortive de l'enfant (en collaboration avec le Professeur MOURIQUAND et le D^r MORENAS).

(*Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 11 janvier 1921).

Hemophilie avec hémarthrose du genou droit ; mort par hémorragies multiples avec symptômes péritonéaux prédominants par hémorragie périgastrique (en collaboration avec le D^r PROBY).

(*Soc. de Méd. et des Sc. méd. de Lyon*, 19 janvier 1921).

Cancer primitif du poumon et syphilis pulmonaire (en collaboration avec le D^r J.-F. MARTIN).

(*Journal de Médecine de Lyon* (sous presse)).

A LA MEMOIRE DE MON PERE

LE DOCTEUR PAUL COLRAT

MÉDECIN DES HOPITAUX DE LYON

A MA MERE

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAVIOT

MÉDECIN DES HOPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Qu'il veuille bien agréer ici l'hommage de notre profonde reconnaissance pour la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée, tant dans son service que dans son laboratoire. Il nous en a donné une marque de plus en nous inspirant le sujet de ce travail.

AUX MEMBRES DE MON JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOURIQUAND

MÉDECIN DES HOPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

En remerciement de son accueil
bienveillant dans son service de
la Charité et de son enseignement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ SAVY

MÉDECIN DES HOPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Que nous tenons à remercier de
toutes les marques de sympathie
qu'il a bien voulu nous donner.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ FAVRE

MÉDECIN DES HOPITAUX

Qui nous a accueilli avec la plus
grande amabilité dans son laboratoire de l'Institut bactériologique; nous ne saurions trop le remercier des conseils qu'il nous a donnés sans compter au cours de la rédaction de ce travail et surtout des très riches documents cliniques et histologiques qu'il a bien voulu nous autoriser à utiliser.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT

MM. le Professeur FABRE (in memoriam) ;

le Professeur BERARD ;

le Professeur GAYET ;

le Dr DELORE ;

le Professeur ROQUE ;

le Professeur PAVIOT ;

le Dr GALLAVARDIN.

INTERNAT

MM. le Professeur ROQUE ;

le Dr BONNAMOUR ;

le Professeur TEISSIER ;

le Professeur MOURIQUAND ;

le Professeur PAVIOT ;

le Professeur WEILL.

A MES MAITRES AU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

MM. le Professeur agrégé SAVY ;

les D^{rs} BOUCHUT et GARDERE, médecins des
hôpitaux ;

le Dr MARTIN.

INTRODUCTION

Lorsque l'on entreprend actuellement l'étude des lymphadénies, on est frappé de la difficulté que l'on a à y voir clair et à introduire une classification précise.

Cette difficulté tient en partie à l'identité symptomatique, d'ailleurs grossière, des diverses lymphadénies. Elle relève surtout, croyons-nous, des nombreuses variations histologiques que présente au cours de son évolution une affection bien spéciale, caractérisée par une hypertrophie ganglionnaire accompagnée de splénomégalie, la lymphogranulomatose, que l'on doit séparer du groupe encore compact des lymphadénies généralisées.

C'est l'étude de cette affection qui fera l'objet de ce travail. Cette maladie n'est pas nouvelle : elle a été déjà décrite sous des noms divers qu'il importe de lui rapporter : lymphogranulomatose, granulome malin, maladie de Hodgkin, et qui la désignent plus ou moins heureusement. Nous proposons l'appellation nouvelle d'adénie éosinophilique prurigène qui la définit plus nettement (Favre).

CHAPITRE I

HISTORIQUE

Lorsque l'on étudie l'histoire de nos acquisitions progressives sur les lymphadénies, on est frappé du nombre immense des travaux auxquels elles ont donné lieu, travaux de valeurs très inégales et dont il faut retenir surtout les principaux, c'est-à-dire ceux qui ont eu le mérite de démembrer progressivement le groupe touffu et compact des lymphadénies généralisées.

Le travail fondamental qui a servi de base à tous les chercheurs ultérieurs est celui de Hodgkin (1832). Il décrit le premier les affections primitives des ganglions lymphatiques et de la rate « on some morbid apparances of the absorbent glands and spleen » et relate un certain nombre d'observations. Il est probable qu'il s'est agi d'affections très diverses, sur lesquelles on ne peut porter actuellement aucun diagnostic rétrospectif, l'examen microscopique étant inconnu à l'époque de Hodgkin. On peut toutefois affirmer que l'un de ces cas a trait à une lymphadénie tuberculeuse généralisée terminée par méningite. Pourquoi dès lors vouloir réserver le nom de maladie de

Hodgkin à la lymphogranulomatose, et diminuer en quelque sorte la gloire du clinicien anglais qui sans faire une classification, impossible à cette époque, a eu du moins le mérite d'isoler et d'attirer l'attention sur les hypertrophies splénoganglionnaires.

En 1845, il se fait une première division. Bennett découvre la leucocythémie, Virchow la leucémie. Mais ce dernier seul tire de sa découverte toutes les conclusions qu'elle comporte. Dès cette époque, les lymphadénies se divisent en deux groupes, l'un accompagné de leucémie, l'autre ne comportant pas les altérations sanguines que l'on observe au cours de cette dernière affection. On peut dire que cette première division subsiste encore maintenant, en dépit des quelques restrictions qui y ont été apportées dernièrement : elle est à la base de la classification actuelle des lymphadénies.

Les travaux, ou plutôt les dénominations nouvelles, commencent à se multiplier. Cohnheim-groupe, en 1866, sous le nom de pseudo-leucémie toutes les lymphadénies ne s'accompagnant pas de modifications sanguines. Déjà, en 1863, Virchow les avait classées sous le nom de lymphosarcome.

Mais à défaut de systématisation plus avancée, la connaissance des signes cliniques de la maladie progressait. Bonfils donne la première description symptomatique de l'affection. Dans sa célèbre leçon de 1866 à l'Hôtel-Dieu de Paris, Trousseau en fournit un tableau clinique resté justement célèbre, auquel il n'y a actuellement que peu de choses à ajouter. Mais, jusqu'alors, le groupe des lymphadénies pseudo-leucémiques restait entier. Bard s'aperçoit le premier que cette division est trop grossière et qu'il

faut s'attaquer à ce bloc confus pour le désagréger et tâcher d'en systématiser les morceaux. La dislocation apparaît nette dans la thèse de Guillermet (1888) qui, sous l'influence des idées de Bard, divise les lymphadénies aleucémiques en deux sous-groupes : les adénies infectieuses d'une part, les tumeurs primitives et multiples des ganglions lymphatiques d'autre part, et consacre son étude à la première de ces deux catégories. Il rapporte deux observations. La première semble bien devoir être rattachée à la lymphogranulomatose : le malade a présenté de la fièvre, il a eu de la polynucléose et les caractères anatomopathologiques des tumeurs ganglionnaires sont bien ceux de la lympho-granulomatose. Malheureusement l'examen histologique ne permet pas d'être absolument affirmatif. L'observation n° 2 semble se rapprocher davantage d'une lymphadénie tuberculeuse.

Quoiqu'il en soit et quelque insuffisante que puisse paraître actuellement au point de vue étiologique la dénomination d'adénie infectieuse, elle n'en constituait pas moins une énorme avance et pour la première fois on s'apercevait de la navrante imprécision du terme de pseudo-leucémie et de la nécessité de séparer les unes des autres des affections qui n'avaient de commun que de grossiers caractères cliniques et que tout dans leur étiologie comme dans leur histopathologie séparait.

C'est surtout sur le groupe des adénies infectieuses que va porter maintenant la division. La notion de tumeur ganglionnaire est définitivement acquise. Seules les dénominations vont changer.

Nous serons brefs sur la question des tumeurs. Kundrat en 1893 introduit le terme de lymphosarcomatose dési-

gnant une hypertrophie ganglionnaire généralisée d'emblée, à caractère ulcérant et destructeur, qu'il oppose aux lymphadénies sans leucémies. Les faits rapportés par Kundrat ne sont pas convaincants et nous verrons ultérieurement ce qu'il faut en penser. Ces analogies en sont grandes avec la lymphadénomatose aleucémique. C'est à cette dernière que Pinkus en 1898 et 1899, propose de réserver le terme de « pseudo-leucémie vraie ». Cette dernière dénomination ne sert plus qu'à désigner une partie seulement des affections cataloguées sous cette rubrique par Wirchow. Malgré tout une nouvelle entité se dégageait : la lymphadénie aleucémique généralisée.

Dans la catégorie « adénies infectieuses », les divisions deviennent plus compliquées : nous allons les suivre progressivement.

En 1892, Sabrazès, suivant de près les recherches allemandes d'Askanahazy isole « la tuberculose hypertrophiante méconnue des ganglions lymphatiques » et donne le résultat de ses recherches dans la thèse de Duclion. C'est une nouvelle segmentation dans le groupe des pseudo-leucémies, puisqu'il faut encore employer ce terme. Cette nouvelle entité est confirmée par le cas de Courmont, Tixier et Bonnet (1899). Depuis, la tuberculose est considérée comme la cause la plus fréquente des lymphadénies leucémiques, et M. le Professeur Roque a récemment soutenu chaudement l'origine tuberculeuse de la plupart de ces sortes d'hypertrophies ganglionnaires (1911). Il range même dans cette catégorie le cas d'une malade qui présenta une tumeur ganglionnaire étiquetée histologiquement lymphosarcome et qui mourut ultérieurement tuberculeuse. La lymphadénie tuberculeuse est

évidemment une des plus fréquentes parmi les aleucémies lymphoïdes.

En 1897, Paltauf et son élève Sternberg décrivent histologiquement les premiers cas indubitables de lymphogranulomatose, sous le terme de « tuberculose atypique de l'appareil lymphatique à forme pseudo-leucémique ». La désignation était erronée mais la description était exacte. L'interprétation seule était à reprendre mais l'entité histologique est demeurée intacte et les descriptions ultérieures n'y ont que peu ajouté.

Sternberg admettait dans son premier mémoire l'origine tuberculeuse des lésions qu'il avait le premier observées. Personne en Allemagne ne contesta l'entité histologique isolée mais bientôt s'ouvrit un débat qui n'est pas encore résolu pour tout le monde, concernant la cause de cette affection. Un certain nombre des observations de Sternberg concernent des cas de granulomatose et de tuberculose associées. Les années suivantes, les histologistes anglais et américains observant des cas de lymphogranulomatose pure, protestèrent contre une pareille conception étiologique et nièrent le rôle du bacille de Koch dans la production des lésions.

En 1904, Benda, dans son rapport sur « l'histologie des tumeurs pseudo-leucémiques » admit et fit admettre l'entité histologique de l'affection décrite par Sternberg. L'anatomie pathologique de la maladie était faite mais la clinique n'était qu'incomplètement élucidée. C'est en 1905 que Dubreuilh saisit le rapport qui existait entre certaines hypertrophies ganglionnaires généralisées et le prurit qui les accompagnait. C'est à lui que revient le mérite d'avoir mis en lumière dans le tableau clinique de la

maladie un des faits les plus importants et les plus curieux. L'étude ultérieure ne fera que montrer l'association du prurit et de la lymphadénie et le terme de « prurigo lymphadénique » qu'il a employé désignait heureusement deux des symptômes capitaux de la maladie qui nous occupe. La lymphogranulomatose est donc dès à présent isolée cliniquement et histologiquement. Il restait à en rechercher la cause.

Sternberg, reprenant la question ultérieurement, tout en reconnaissant les différences histologiques existant entre le granulome malin et la lymphadénie tuberculeuse, admit que la première lui semblait dépendre néanmoins de la même cause que la seconde. C'est ainsi qu'il se rattachait à l'hypothèse émise par Benda, tendant à considérer non plus le bacille lui-même mais ses toxines comme la cause de la maladie. Ce rattachement lointain à la tuberculose a été repris à diverses reprises et sous des expressions similaires par divers auteurs. Chiari arrive à l'idée que la lymphogranulomatose prédispose à la tuberculose et Türk parle de paratuberculose.

La question en était là lorsque Fraënkel et Much, perfectionnant la coloration par la méthode de Gram découvrirent les bâtonnets qui portent le nom de « granula de Much » qu'ils considèrent comme un bacille de Koch modifié. Nous verrons plus loin ce qu'il faut en penser.

En 1911, la question de la lymphogranulomatose est à peu près mise au point, cliniquement et anatomopathologiquement dans le livre de Ziegler et la revue générale de Fabian. Ces travaux ont été complétés et confirmés par les thèses françaises de Guggenheim et de Lacronique, et par

les publications de Rieux, qui ont vulgarisé en France la notion de la lymphogranulomatose.

L'affection avait en réalité été déjà décrite sous divers noms et il est vraisemblable, comme le dit d'ailleurs Guggenheim dans sa thèse, que l'adénie avec éosinophilie de Widal et Lesné et le lymphadénome métatypique de Bezançon et Griffon et Bezançon et Clerc se rapportent à la maladie qui nous occupe.

On ne peut par contre tenir compte au point de vue de la maladie des recherches de Delbet qui aurait reproduit une lymphadénie généralisée chez le chien grâce à un bacille extrait des pièces provenant d'une lymphadénomatose au sujet de laquelle on ne peut porter aucun diagnostic rétrospectif précis. De même le cas de Roux et Lannois où l'agent microbien était un staphylocoque ne peut être rapporté avec certitude à la lymphogranulomatose.

Enfin, tout dernièrement, Favre a repris l'étude clinique et histologique de la lymphogranulomatose, en insistant notamment au point de vue clinique sur le prurit au point de vue hématologique sur la valeur de l'éosinophilie sanguine, au point de vue histologique sur les variations de la structure des ganglions au cours de l'évolution de la maladie, sur les rapports de l'éosinophilie sanguine et de l'éosinophilie tissulaire, sur la valeur diagnostic et la fréquence de cette dernière. Il montre ainsi combien les changements histopathologiques observés grâce à des biopsies successives sont considérables, ce qui permet d'expliquer dans une certaine mesure l'effroyable confusion qui a régné longtemps dans la classification des lymphadénies, un cas de lymphogranulomatose pouvant

être placé dans l'un ou l'autre groupe suivant le stade d'évolution auquel il est observé. Il introduit en outre le terme précis et nouveau d'adénie éosinophilique prurigène qui désigne heureusement trois des principaux symptômes de l'affection.

— La scission progressive des lymphadénies à laquelle nous venons d'assister n'est pas considérée comme définitive par la plupart des auteurs. Depuis quelque temps, on tente de réagir contre ce démembrement. C'est ainsi que dès 1902, Weil et Clerc soutiennent l'identité de la leucémie lymphatique, et de la lymphadénie aleucémique, cette dernière pouvant se compliquer à un moment donné des modifications sanguines de la première. Ils insistent en outre sur l'existence à côté d'une leucémie quantitative d'une leucémie qualitative se traduisant uniquement par une inversion de la formule sanguine, les lymphocytes prenant en ce cas une prédominance numérique marquée sur les polynucléaires, le chiffre total des éléments blancs restant voisin de la normale.

On admet actuellement la possibilité de la transformation de la lymphadénomatoze aleucémique en leucémique ainsi que le cas inverse relativement plus rare. Mais on nie la transformation leucémique d'un lymphogranulome qui doit être ainsi rangée à part des affections leucémiques.

Enfin, en 1917, Bunting et Yates, faisant table rase des classifications opérées avant eux soutiennent l'identité étiologique de la lymphadénie leucémique ou non, de la lymphogranulomatoze, de la lymphosarcomatoze et même du chlorome. Pour eux, toutes ces affections pourraient se succéder chez un même malade et seraient dues à un

même bacille diphtéroïde de virulence variable dont l'inoculation transmettrait la maladie aux animaux. Une telle conception, si elle se vérifie ultérieurement doit faire reviser complètement la question des lymphadénies, que l'on a eu tant de peine à débrouiller et engager à rejeter la formidable bibliographie accumulée depuis Hodgkin jusqu'à nos jours. Nous nous en tiendrons encore aux idées antérieures à la conception de Bunting et Yates, et nous verrons plus loin ce qu'il faut en penser.

CHAPITRE II .

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

§ I. — LÉSIONS MACROSCOPIQUES

Nous serons bref sur l'anatomie pathologique macroscopique de la maladie. Comme on le verra, l'autopsie ne montrera qu'une adénie généralisée ainsi que l'existence des foyers métastatiques très variables d'un cas à l'autre, au niveau des différents viscères. On ne peut guère, sur ce seul examen de pièces porter que le diagnostic de lymphadénie généralisée et c'est le microscope qui tranchera ultérieurement la question de nature de cette lymphadénie.

1° *Lésions des ganglions.* — Ce qui frappe le plus, c'est l'hypertrophie générale de tous les ganglions lymphatiques. Les lésions sont toujours beaucoup plus étendues qu'on ne le croit et dans la majorité des cas, l'affection touche l'appareil lymphatique dans son ensemble.

Dès l'ablation du plastron sterno costal, on voit de volumineuses masses qui font saillie dans le médiastin

antérieur et écartent plus ou moins les poumons. En poursuivant l'éviscération, on aperçoit tout le long de l'aorte abdominale, le long de ses branches de bifurcation des ganglions très hypertrophiés, parfois soudés, disposés en chapelet qui se poursuivent tout le long du trajet de ces artères. Ce sont ces ganglions périiliaques et périortiques qui, comprimant plus ou moins les veines satellites (iliaques ou veine cave) sont la cause de l'œdème si accentué que l'on observe fréquemment au niveau des membres inférieurs.

On rencontre également le long des branches de l'aorte et notamment le long du tronc cœliaque et de ses collatérales des chaînes ganglionnaires très hypertrophiées et dont les éléments sont soudés entre eux. Le confluent sus-pancréatique et sous-hépatique est particulièrement intéressant à étudier à ce point de vue, car c'est son hypertrophie qui explique l'ascite, par compression de la veine porte, ainsi que l'ictère par écrasement du cholédoque.

Nous n'insisterons pas sur les lésions qui se voient au niveau des carrefours lymphatiques externes et dont l'aspect a été étudié à propos de la symptomatologie.

L'étude de la consistance et de l'aspect de la surface des coupes des masses ganglionnaires est plus intéressantes que celle de leur répartition. Les ganglions sont toujours plus ou moins soudés entre eux du fait de la périadénite, et sur les préparations histologiques, on rencontre parfois deux ou trois ganglions situés côte à côte et adhérents entre eux alors que l'on ne croyait en avoir prélevé qu'un seul. Les masses ganglionnaires ont donc un aspect bosselé.

L'indépendance des paquets ganglionnaires vis-à-vis

des organes voisins est en général conservée ; la peau glisse le plus souvent librement sur eux. Toutefois, il est des cas où les ganglions adhèrent plus ou moins aux parties avoisinantes. Leur capsule est généralement conservée. Il existe néanmoins des observations indiscutables dans lesquelles on a pu voir le processus granulomateux s'étendre de proche en proche et envahir les organes contigus. De pareils faits ont été observés, notamment au niveau du poumon où l'on a vu les ganglions hilaires pousser des prolongements dans le parenchyme respiratoire, au niveau des muscles qui sont envahis généralement par contiguïté et non par le fait de métastases, au niveau du périoste. Cette allure envahissante de proche en proche est à comparer avec ce qui se produit au cours du lymphosarcome.

La coupe de ces masses ganglionnaires donne des résultats différents suivant les cas. Tantôt on se trouve en présence de ganglions mollasses, richement vascularisés, avec peu de périadénite. La teinte est alors rosée et la surface de coupe est assez humide. Tantôt au contraire on observe une consistance beaucoup plus ferme et l'on trouve un certain nombre de masses blanchâtres plus ou moins lardacées au sein d'un tissu conjonctif dont les travées séparent ces masses les unes des autres. Tantôt enfin, les ganglions sont franchement durs à la coupe, ont une consistance scléreuse et présentent une section assez sèche. Ces divers aspects correspondent aux stades d'évolution de la maladie, les ganglions à surface humide et à consistance demi-molle répondant au stade cellulaire, ceux dont la consistance est plus dure s'observant au moment de la sclérose des ganglions.

Fabian insiste beaucoup pour le diagnostic macroscopique sur cette dureté des masses lymphatiques qui ne se rencontrerait qu'au cours de la granulomatose. Il attire également l'attention sur les petits îlots de nécrose, de teinte jaunâtre, dont la ressemblance avec le caséum peut amener des confusions et faire pencher le diagnostic du côté de la tuberculose, erreur qui ne sera passagère que lorsque l'examen histologique viendra compléter l'autopsie. D'ailleurs ces îlots de nécrose restent toujours très petits. On n'observe jamais de nécrose totale d'un ganglion. La caséification vraie ne se rencontre non plus jamais et dans toutes les autopsies que nous rapportons plus loin, en dépit de l'examen d'un plus grand nombre de ganglions, cette transformation n'a jamais été notée.

2° Lésions extra-ganglionnaires. — Les lésions extra-ganglionnaires sont nombreuses et intéressantes à étudier. Elles se traduisent par la production de masses blanchâtres situées à l'intérieur des différents viscères de taille et de coloration variable de coupe tantôt humide tantôt sèche et que l'examen histologique montre formées de tissu granulomateux. L'extension du processus se fait tantôt par contiguité, tantôt et plus souvent sous forme de métastases.

Disons tout de suite que tous les organes peuvent être le siège de ces foyers granulomateux. La rate, le foie, les poumons nous ont semblé être le plus fréquemment atteints.

La rate est presque toujours hypertrophiée. Cette hypertrophie peut ne s'accompagner d'aucun nodule

métastatique. On ne trouve alors histologiquement que de la congestion. Elle est beaucoup plus souvent le fait du développement de tissu granulomateux à son intérieur. Les nodules sont situés soit sous la capsule et ils bossellent alors la surface de l'organe, soit intraparenchymateux et il est nécessaire d'inciser la rate pour les apercevoir. Les dimensions de ces nodules varient de celles d'une noix à celles d'une tête d'épingle en verre. Ils sont blancs et tranchent fortement sur la teinte foncée du parenchyme splénique. Il en résulte un aspect bien particulier comparé par les uns à celui d'un saucisson au lard, par les autres « aux parties de quartz enchassées dans le porphyre rouge » (rate porphyre de Benda).

Le foie présente des lésions absolument analogues macroscopiquement à celles de la rate, mais sensiblement moins fréquentes. Les nodules sont soit sous-capsulaires soit intraparenchymateux.

Les reins sont très rarement le siège de nodules granulomateux.

Les poumons sont au contraire très fréquemment envahis. Ils le sont parfois par contiguité : extension du processus né au niveau des ganglions trachéobronchiques. Ils le sont beaucoup plus souvent par voie métastatique. Il s'agit tantôt de nodules sous-pleuraux ou intraparenchymateux, les premiers donnant fréquemment une pleurésie à grand épanchement (Favre), tantôt de véritables masses confluentes occupant tout un lobe et dont notre observation n° 11 est un bel exemple.

Les autres organes sont beaucoup plus rarement touchés. Nous nous réservons de parler plus loin des lésions cutanées.

La trachée et les grosses bronches sont très rarement le siège de nodules granulomateux.

L'œsophage et le tube digestif, dans leur ensemble, sont le plus souvent indemnes. On a signalé néanmoins des cas où des nodules s'étaient développés à l'intérieur de leur paroi (Hirschfeld et Isaac, La Roy).

Nous rapportons plus loin :

Un cas de métastase au niveau de la tente du cervelet et du lobe occipital ;

Deux cas de nodules développés dans l'adventice des surrénales ;

Un cas où l'on trouvait au niveau de la pointe du cœur un nodule blanchâtre. L'examen histologique n'a malheureusement pu être fait.

§ II. — ETUDE HISTOLOGIQUE DES LÉSIONS GANGLIONNAIRES

A) *Processus de début.* — Les lésions histologiques du début doivent naturellement être recherchées dans les ganglions prélevés par biopsie. Mais celle-ci est généralement faite à une époque déjà tardive de la maladie. Aussi ne peut-on guère les étudier que lorsqu'après ablation d'un paquet ganglionnaire, on a la bonne fortune de rencontrer à côté d'un ganglion déjà envahi, un autre ganglion présentant encore sa topographie normale et n'offrant de pathologique que la présence d'éléments cellulaires anormaux. Aussi faut-il se méfier de la plupart des descriptions histologiques des premières lésions. Leur étude, due à Benda, Longcope et Turnbull notamment, offre d'ailleurs des divergences assez marquées.

Fabian insiste sur la prédominance des lymphocytes et leur surproduction et admet en outre l'apparition dès ce stade de cellules endothéliales hypertrophiées. Ziegler constate de l'hyperplasie réticulo-lymphocytaire pure. La plupart des lymphogranulomatoses évolueraient ensuite dans le sens de proliférations cellulaires multiples mais cet auteur admet en outre que certaines d'entre elles pourraient rester indéfiniment à ce stade, conception rejetée actuellement par la majorité des histologistes qui rattachent cet aspect microscopique à la lymphadénomatose aleucémique.

La plupart des auteurs français n'ont pas observé de lymphogranulomatose au stade de début et leurs premières descriptions parlent de disparition de la topographie ganglionnaire avec hyperplasie lymphocytaire, réaction endothéliale, plasmatique et éosinophilique discrète.

Nous avons pu personnellement examiner une pièce de biopsie où sur la même coupe se trouvaient un ganglion assez fortement envahi et un autre beaucoup plus petit dont la topographie était conservée et où les lésions étaient seulement représentées par l'adjonction d'éléments anormaux. Les meilleures conditions paraissent réunies ici pour étudier le début histologique de la maladie.

On retrouvait dans ce ganglion une séparation nette des deux variétés lâche et serrée du tissu adénoïde. A la périphérie se voyaient encore des follicules clos à centre clair ; il semblait y avoir une certaine coalescence des cordons folliculaires. Le tissu conjonctif du ganglion n'était nullement hyperplasié. Les éléments libres étaient presque uniquement représentés par des nappes lympho-

cytaires. On remarquait simplement la présence d'éosinophiles assez nombreux qui étaient situés dans les nappes lymphocytaires et surtout dans les voies caveuses et se présentaient avec tous les caractères des éléments identiques observés dans le sang circulant. A part les éosinophiles et les lymphocytes, on ne rencontrait que de très rares plasmazellen et des cellules endothéliales. Il n'y avait pas de polynucléaires neutrophiles, pas de grandes cellules libres, alors que ces éléments se trouvaient en abondance sur un ganglion prélevé dans la même pièce et profondément remanié.

Tel est croyons-nous le début lésionnel : hyperplasie lymphocytaire, éosinophilie discrète, réaction plasmatique et endothéliale peu marquée, le tout sur un ganglion à topographie encore conservée. Il est exceptionnel d'observer les modifications pathologiques à un stade aussi précoce, et le plus souvent on rencontre dès les premières biopsies un bouleversement complet du dispositif ganglionnaire normal que nous allons maintenant étudier.

B) Période des proliférations cellulaires multiples avec réaction conjonctive discrète : aspect inflammatoire.

Le stade initial dont nous venons d'esquisser l'aspect a évidemment une durée extrêmement courte. Les lésions de granulome confirmé surviennent certainement très rapidement et c'est à elles qu'a le plus souvent à faire l'histologiste.

Nous avons eu notamment l'occasion d'examiner plusieurs ganglions prélevés un mois environ après l'apparition clinique de l'adénopathie et les modifications constatées étaient déjà considérables.

La première chose qui frappe lorsqu'on examine un ganglion à un petit grossissement est la disparition de la topographie ganglionnaire normale. On ne trouve plus trace de division entre les deux variétés habituelles lâche et serrée du tissu adénoïde : follicules et voies caverneuses ont disparu et sont remplacés par une nappe extrêmement polymorphe que l'étude faite à un fort grossissement permettra de différencier en ses éléments constitutifs.

Ce qui attire ensuite l'attention, c'est l'augmentation d'épaisseur de la capsule. Celle-ci est parfois triplée ou quadruplée d'épaisseur, formée de grosses fibres conjonctives adultes tassées en réseaux parallèles les uns aux autres. Elle n'est habituellement pas ulcérée et conserve son individualité ; par contre on peut voir à son intérieur se développer des foyers formés de tissu granulomateux. De cette capsule émanent des prolongements conjonctifs qui envahissent plus ou moins le parenchyme ganglionnaire. Sans insister dès à présent sur l'abondance de cette fibrose, on peut toutefois dire qu'elle est extrêmement variable dans sa date d'apparition ; généralement assez tardive, elle s'accroît habituellement au fur et à mesure que le processus évolue. Elle peut toutefois rester discrète pendant toute l'évolution de la maladie. L'abondance du tissu conjonctif frappe malgré tout l'attention : il est toujours plus marqué que sur un ganglion normal.

L'hyperplasie des fibres élastiques fait habituellement défaut ; Fabian déclare ne l'avoir jamais rencontrée. Les auteurs sont d'ailleurs pour la plupart muets à ce sujet. Personnellement, nous avons recherché les fibres élastiques à l'aide de la coloration élective à l'orcéine dans

deux de nos cas. Nous n'avons trouvé que quelques fibrilles ténues dans l'épaisseur de la capsule, en tous points semblables à celles que l'on observe sur des ganglions normaux.

Un troisième caractère est la dilatation vasculaire ; cette modification que nous avons déjà signalée à propos de la phase initiale est ici portée à un haut degré. Elle ne saurait surprendre d'ailleurs ; la lymphogranulomatose est vraisemblablement une maladie infectieuse, elle ne saurait donc échapper aux lois générales de l'inflammation. Cette hypervascularisation est extrêmement marquée ; les capillaires intra-capsulaires sont dilatés et gorgés de sang.

Les capillaires intraparenchymateux sont eux aussi dilatés et visibles ; ils sont toujours nettement limités par une paroi endothéliale qui les sépare des tissus voisins. On ne retrouve habituellement pas là les lacunes vasculaires si fréquentes et si caractéristiques observées dans les tumeurs conjonctives. En outre, on voit parfois se développer tout autour des capillaires une périartérite plus ou moins marquée. Celle-ci est loin d'être constante. Nous ne l'avons vue véritablement accusée que dans une de nos observations ; elle est généralement discrète.

Faisant tache au milieu du processus pathologique et du polymorphisme cellulaire sur lequel nous reviendrons, se voient des points de nécrose. Ceux-ci se traduisent sur les coupes colorées à l'hématéine-éosine par une teinte rosée provenant de leurs affinités acidophiles. Leur taille est extrêmement variable, leur forme généralement arrondie. Il se continuent insensiblement avec les points voisins dont ils ne sont nullement séparés par une coque

scéléreuse. Leur constitution n'est pas homogène et leur centre rosé est le plus souvent marqué par un fin piqueté bleuâtre, constitué par des débris nucléaires. Ils ne sont pas constants ; leur mode de formation est discuté ; les auteurs allemands les croient en rapport avec des infections surajoutées. Il paraît plus simple de les rattacher à un défaut de vascularisation. Sur une de nos coupes où ils étaient particulièrement fréquents, on pouvait voir une grosse artériole dont la paroi avait été ulcérée en partie par un bourgeon formé de tissu granulomateux qui végétait à l'intérieur de la lumière vasculaire.

Tels sont les caractères qu'un premier examen permet de constater grossièrement : perte de la topographie ganglionnaire, capsule épaissie, dilatation vasculaire, sclérose discrète du ganglion, points de nécrose. Les éléments cellulaires qui se trouvent situés à l'intérieur de ce dispositif frappent déjà à un faible grossissement par un polymorphisme marqué, que l'étude à un fort grossissement permet d'étudier et de préciser.

Les éléments cellulaires peuvent être étudiés de deux manières, soit par frottis soit sur les coupes. Les frottis permettent d'obtenir d'excellentes préparations où les parties constitutives de chaque forme particulière peuvent être analysées avec soin, sans la rétraction qui suit inévitablement le mode d'inclusion à la paraffine, nécessaire ici pour avoir des coupes suffisamment fines. Par contre la disposition topographique des éléments, leur répartition à travers le ganglion nécessite l'emploi des coupes. Nous nous sommes surtout servi de ce deuxième mode d'étude. Les coupes que M. Favre a bien voulu nous communiquer étaient colorées à l'hématéine éosine

ou à l'hématéine picro-ponceau après fixation au Zenker, procédé qui donne ordinairement les meilleurs résultats et permet une étude cytologique particulièrement précise. Nous avons utilisé également, pour nos préparations personnelles, la coloration à l'hémalunéosine safran (méthode de P. Masson) qui met particulièrement en évidence le tissu conjonctif.

Un des éléments les plus abondants est représenté par le *lymphocyte*. Prédominant au stade initial, il est moins abondant à la période de granulomatose confirmée. La topographie est variable, elle constitue souvent des nappes confluentes à disposition sous-capsulaire. Parfois les lymphocytes sont semés au milieu des autres éléments. Cytologiquement, il s'agit d'une cellule réduite au noyau avec une très fine sertissure protoplasmique. Le réseau chromatinien est extrêmement dense, les figures de division y sont rares. Les caractères sont donc la plupart du temps ceux du lymphocyte adulte du sang circulant, mais à côté de ces formes mûres on aperçoit des masses nucléaires fripées et comme ratatinées qui semblent être des lymphocytes en voie de dégénérescence.

Les autres éléments normaux du ganglion sont représentés presque uniquement par les plasmazellen. Les moyens et grands mononucléaires sont très peu abondants ou presque absents.

Les *plasmazellen*, par contre, hôte normal du ganglion en petite quantité, subissent souvent une très forte augmentation de nombre. Ces cellules sont facilement reconnaissables à leur noyau excentrique muni d'une chromatine radiée et à leur protoplasma abondant. Ils étaient à peu près constants mais toujours en assez faible quan-

tité sur les coupes que nous avons étudiées. On sait qu'ils peuvent être extrêmement nombreux au point de constituer la presque totalité des éléments proliférés, et le cas de Maresch concernant un cas de lymphogranulome à plasmazellen est classique. On sait, d'autre part, qu'ils sont particulièrement susceptibles de disparaître au bout d'un certain temps (Guggenheim). Cette variabilité se retrouve d'ailleurs à propos des autres éléments et nous y reviendrons. Topographiquement, on les rencontre parfois disséminés à l'état isolé au sein des autres éléments normaux ou anormaux du ganglion, plus souvent ils se trouvent en forme de nids de petite dimension autour des vaisseaux. A côté de ces plasmazellen de cytologie normale, se voient les formes évolutives de ces mêmes cellules.

Ces éléments peuvent en effet, soit se transformer en corps de Russell, soit prendre un type très particulier sur lequel Favre et Dubreuil ont insisté et dont nous reparlerons : il s'agit de cellules dont la forme générale et la disposition nucléaire rappellent en tous points la plasmazelle, mais que leur protoplasma chargé de grosses granulations acidophiles apparente fortement au éosinophiles.

Lymphocytes en assez grand nombre, plasmazellen plus abondants que normalement sont les seuls éléments rappelant ceux que l'on rencontre dans les ganglions sains. Tous les autres ne s'y voient que dans une proportion infime, nullement en rapport avec ce que l'on observe dans la granulomatose.

Les *leucocytes polynucléaires neutrophiles* sont rarement très abondants. Ils sont néanmoins signalés par

tous les histologistes. Nous avons eu l'occasion de voir deux cas de granulome malin chez des malades dont nous ne pouvons rapporter l'histoire clinique et où ils prédominaient sur tous les autres éléments. Ils étaient disposés en longues trainées confluentes. Habituellement ils sont beaucoup moins nombreux et on les rencontre surtout tout autour des points de nécrose. Leurs caractères cytologiques sont ceux du neutrophile normal du sang ; ils ont l'aspect d'éléments actifs, ne forment pas de points abcédés. Ils envahissent vraisemblablement le ganglion par diapédèse suivant la loi générale des inflammations.

L'abondance des éosinophiles a toujours frappé les auteurs. Favre est revenu récemment sur la question et fait figurer l'éosinophilie sanguine et tissulaire parmi les principaux symptômes hématologique et histologique de l'affection ; ce caractère est en effet, à notre sens, primordial. Il existe toujours, à un moment donné au moins, une éosinophilie tissulaire discrète ou accusée au cours de l'évolution de la maladie.

Les éosinophiles sont en général très nombreux et sur les coupes à l'hématéine éosine apparaissent sous forme de points rouges, extrêmement abondants criblant la préparation et tranchant nettement au milieu du fond bleuâtre formé par l'ensemble des noyaux. L'attention de l'observateur est aussitôt mise en éveil. Mais à côté de ces cas où l'éosinophilie est aussi apparente, il en est d'autres où il faut y penser et la rechercher systématiquement pour la constater et la mettre en évidence. Ce n'est souvent qu'après un examen soigneux que l'on trou-

vera de petits nids éosinophiliques dont l'importance diagnostique est énorme.

C'est précisément en raison de cette importance que les histopathologistes ont cherché à savoir en quels points d'élection pouvaient se trouver les ésoninophiles. Mais là comme ailleurs on a voulu systématiser. Ruffin a remarqué qu'on les trouvait partout « sauf au niveau des Keimzentren » ; or il est difficile de repérer sur un ganglion dont la topographie normale a disparu. Sherman et Gaylord les croient situés de préférence « autour de la lésion » mais lorsque le ganglion est envahi en entier, ce qui est constant, il est impossible là encore de se repérer. En outre, les éosinophiles font manifestement partie du tissu granulomateux et se trouvent situés en son sein. Schridde pense qu'on ne les voit qu'autour des foyers nécrotiques ; or, nous en avons vu en très grande quantité sur des préparations où ne se trouvait aucun foyer nécrotique ; d'autre part, ils ne nous ont paru qu'une seule fois être situés électivement près de ces points. Dietrich a d'ailleurs déjà remarqué qu'ils étaient fréquemment absents en cet endroit.

Lehndorff les a rencontrés fréquemment tout autour des vaisseaux. Ce dernier dispositif paraît relativement fréquent et semble prouver l'origine sanguine et diapédétique d'au moins un certain nombre de ces cellules. Personnellement il nous a paru que lorsque les éosinophiles sont très nombreux, ils sont disséminés sans ordre à travers le ganglion, formant par endroits des nappes confluentes au point que certains champs microscopiques sont entièrement constitués par eux. Par contre, lorsqu'ils sont en petit nombre, on les rencontre de préfé-

rence, réunis en petits nids soit autour des vaisseaux soit le plus souvent sous la capsule. C'est dans cette dernière zone qu'ils nous ont semblé être le plus abondants.

Cytologiquement, on peut distinguer trois sortes de cellules éosinophiles.

1° Dans une première catégorie, il s'agit d'éléments en tous points semblables aux éosinophiles du sang circulant. Leur existence ne fait pas de doute et leur noyau bilobé, les identifie parfaitement (Widal et Lesné). L'origine de ces éléments paraît être la moelle osseuse (Ziegler). Les éosinophiles seraient attirés par un chimiotactisme spécial au niveau des ganglions ; ce fait est à comparer avec ce qui se voit autour des lésions parasitaires et notamment des kystes hydatiques, et doit être retenu pour soutenir la théorie parasitaire de la maladie.

2° Dans une deuxième catégorie on doit ranger les éléments dont nous avons déjà parlé plus haut. Il s'agit de cellules ressemblant à des plasmazellen par leur forme et la constitution de leur noyau excentrique avec chromatine en mottes grossières périphériques, à des éosinophiles par leur protoplasma à grosses granulations éosinophiles. L'origine de ces éléments sur lesquels Favre et Dubreuil ont particulièrement insisté paraît être le plasmazellen. On voit en effet des formes de transition où ces dernières cellules se chargent progressivement de granulations. Cette transformation acidophile de la plasmazelle, paraît prouvée par l'observation. Guggenheim rapporte en faveur de cette opinion une belle observation dans sa thèse : une première biopsie avait montré une grosse abondance de plasmazellen. Une deuxième biop-

sie a montré la disparition de ces éléments et l'existence d'une éosinophilie marquée.

3° Enfin, dans une troisième catégorie, il s'agit de myélocytes éosinophiles. Ces derniers sont exceptionnels et marquent simplement une hyperactivité de la moelle osseuse.

Comme nous l'avons dit, la valeur diagnostique de ces éléments est des plus considérables. Il sont à peu près constants dans l'adénie éosinophilique prurigène mais il faut parfois les rechercher pour les trouver. Toutefois à eux seuls, ils ne sont pas suffisants pour le diagnostic histologique, qu'ils orientent fortement cependant vers la granulomatose. En effet, dans aucune autre affection ganglionnaire on ne les rencontre en abondance. Dans la tuberculose ganglionnaire, ils sont rares ou absents (Kauter). On n'en trouve généralement pas dans le lymphosarcome. Ils n'existent en quantité notable que dans certaines adénites observées au cours des maladies infectieuses telles que la diphtérie et la scarlatine (Longcope). Mais souvent, grâce à eux, l'opinion de l'histologiste se précise et se limite et la découverte des éléments suivants terminera le diagnostic.

Les grandes cellules dont nous allons maintenant parler existent en réalité à une époque assez rapprochée du début ; et leur abondance croît le plus souvent à mesure que l'affection évolue. Mais on doit réserver leur description pour l'étude d'un nouveau stade pendant lequel elles sont plus abondantes.

C) *Stade pseudo-néoplasique.* — *Les cellules de Sternberg.* — Les grandes cellules se voient en grande quan-

tité à une époque plus tardive de la maladie. Elles se surajoutent aux éléments ci-dessus décrits dont la prolifération persiste avec la même intensité ; leur aspect donne aux préparations une image toute spéciale qui fait penser aux tumeurs malignes. C'est en effet leur présence qui a fait et qui fait encore considérer la lymphogranulomatose comme une tumeur maligne par certains auteurs.

Ces grandes cellules ont été découvertes et décrites pour la première fois par Sternberg qui a immédiatement compris leur importance ; elles ont été depuis décrites par divers histologistes sous des noms variés : cellules de Strenberg, grandes cellules libres, etc.

Il s'agit d'éléments de grande taille qui attirent immédiatement l'attention et tranchent par leurs dimensions sur le piqueté constitué par les éléments cellulaires qui forment le fond de la préparation. Ces cellules sont en effet de taille élevée et ont été comparées par certains observateurs à des cellules épithélioïdes (Fabian), comparaison qu'il faut rejeter car elle n'est pas exacte et prête à confusion.

Le noyau de taille élevée est tantôt régulier, tantôt irrégulier et comme boursoufflé ; certaines cellules ont même un aspect plurinuclée. Fabian, et après lui Guggenheim, distinguent donc, d'après le nombre des noyaux deux sortes de cellules : les grandes cellules et les formes gigantocellulaires multinuclées. Nous croyons qu'il s'agit là d'une seule et même espèce cellulaire, les unes étant comme nous le verrons la voie d'aboutissement des autres. D'ailleurs le noyau nous a plutôt semblé être muriforme ou boudiné, que véritablement multiple.

Le noyau unique ou non est en général assez clair, de

grande taille, occupant à lui seul la moitié de la cellule ; il est en général central et quand la cellule est multinucléée ils restent toujours dans la même position. Il y a donc là un premier caractère différentiel très important et très net vis-à-vis des cellules géantes tuberculeuses type Langhans où les noyaux sont rejetés périphériquement. La différence est parfois moins évidente par rapport aux mégakaryocytes et aux myeloplaxes, mais dans ces dernières formes cellulaires, les noyaux sont assez souvent beaucoup plus nombreux ; ils restent en général de forme arrondie et occupent proportionnellement au protoplasma beaucoup moins de place que dans les cellules de Sternberg. Dans ces dernières, lorsque le noyau est multiple les contours en sont irréguliers. Parfois même on a affaire à un noyau simple mais bi ou trilobé à contour chiffonné et boursoufflé.

Le réseau chromatinien est en général clair et délié, avec une assez forte condensation périphérique. Il prend mal les colorants et est souvent considéré et décrit avec un aspect vésiculeux. Fabian insiste par contre sur la forte chromatinisation nucléaire, le noyau devenant opaque. Il semble qu'il s'agit là de cellules âgées présentant des phénomènes de ratatinement chromatinien et de pycnose ; c'est d'ailleurs un aspect que nous avons rencontré fréquemment sur nos préparations personnelles. A l'intérieur du noyau se voient un ou deux nucléoles métachromatiques.

Le protoplasma est assez abondant. Les affinités chimiques varient également suivant les auteurs. Widal et Lesné le considèrent comme éosinophile, Beitzke comme basophile. Nous croyons surtout qu'il prend mal les colo-

rants chimiques habituels. Sur les coupes à l'hématéine éosine il paraît très faiblement coloré et sa délimitation périphérique est le plus souvent peu marquée. Il nous a toujours paru faiblement basophile.

Enfin, ces cellules se présentent assez fréquemment sous des aspects particuliers.

Tous les histologistes y ont retrouvé des figures de karyokinèse bi ou multipolaires et admettent la reproduction des cellules par ce mode de division. Nous n'avons vu que de très rares aspects de cette sorte sur nos coupes et nous pensons que la genèse de ces éléments est tout autre. En tous cas, nous n'avons jamais observé d'apparences de division directe, admise cependant par Ziegler et Fabian.

On peut voir également des phénomènes histologiques indiquant l'activité de la cellule : on la voit contenir fréquemment des débris nucléaires appartenant à d'autres éléments : neutrophiles ou lymphocytes phagocytés, parfois mêmes éosinophiles.

Enfin il est d'autres aspects qui paraissent répondre à la mort de l'élément. Les cellules présentent alors une teinte rouge (due à l'éosine) qui les frappe isolément et est de tous points comparable à ce qui se passe dans certaines tumeurs épithéliales.

Quelle est l'origine de ces grandes cellules ? — Ici les opinions varient. Lacronique croit en certains cas à leur origine aux dépens de l'endothélium vasculaire et a vu des cellules se détacher pour flotter à l'intérieur du vaisseau. Nous n'avons jamais rencontré cet aspect et les rares fois que la tunique vasculaire était envahie, elle

était manifestement détruite par un bourgeon granulomateux né du tissu voisin et faisant saillie à l'intérieur du vaisseau. Mais le plus souvent, comme Lacronique l'admet d'ailleurs, les cellules « n'ont aucune connexion avec le système vasculaire ». Il faut donc chercher ailleurs leur origine.

Il semble que l'on puisse la trouver soit aux dépens des éléments endothéliaux qui tapissent les voies cavernueuses et les sinus lymphatiques pour, les uns, soit aux dépens des cellules fixes du tissu conjonctif du ganglion pour les autres. Cette distinction a d'ailleurs peu d'importance depuis que Renaut et Dubreuil ont montré que les cellules endothéliales et les cellules fixes du tissu conjonctif avaient une origine commune et appartenaient toutes deux à la lignée des cellules connectives.

Quoiqu'il en soit, en recherchant systématiquement sur les préparations, les formes de passage, il nous a semblé trouver fréquemment des figures de transition. On voit assez souvent les cellules fixes du tissu conjonctif s'arrondir, et se transformer en cellules de Sternberg. Ces dernières pourront-elles ultérieurement se reproduire par elles-mêmes ? Contrairement aux données classiques, nous ne le croyons pas : les figures de karyokinèse sont trop rares chez elles pour l'admettre. La grande cellule libre n'aurait donc par elle-même qu'une seule génération, et chaque cellule semble provenir d'une cellule fixe du tissu conjonctif.

Les éléments cellulaires mentionnés au cours de la période précédente de la maladie persistent habituellement avec la même intensité de prolifération. L'apparition des grandes cellules vient compléter l'aspect histo-

logique des préparations et l'on peut donner maintenant un tableau d'ensemble.

Description d'ensemble. — Lorsque les lésions sont au maximum et que la prolifération frappe tous les éléments cellulaires, l'aspect est véritablement typique. Tout autour se voit une capsule assez fortement épaissie richement vascularisée, contenant parfois des petits foyers granulomateux, parfois même ulcérée. Le parenchyme ganglionnaire est envahi d'une manière diffuse par une nappe cellulaire dont le polymorphisme est le principal caractère. Au milieu des points fortement colorés représentés par les lymphocytes toujours très nombreux se voient des coulées de polynucléaires neutrophiles au noyau généralement trilobé, bien coloré, présentant tous les caractères d'éléments actifs. Ici et là tranchent violemment sous forme d'un piqueté rouge les éosinophiles répandus au travers du ganglion. Enfin, brochant sur le tout et attirant immédiatement l'attention, apparaissent les grandes cellules et les formes giganto-cellulaires. La disposition est très variable : tantôt ces éléments sont intriqués les uns par rapport aux autres, un seul champ microscopique renfermant des échantillons de chacun, tantôt et plus rarement, nous avons eu l'impression d'en observer un cas, il existe une sorte d'antagonisme entre les éléments respectifs. On rencontre alors des points formés de nappes exclusivement lymphocytaires, d'autres où se voient à peu près uniquement des éosinophiles, d'autres enfin constitués par des grandes cellules. Lobulant grossièrement cette masse polymorphe, se rencontrent des filaments conjonctifs d'épaisseur variable,

habituellement assez fins à cette période. Des vaisseaux sillonnent ce tissu pathologique. Enfin on aperçoit des points de nécrose immédiatement reconnaissables à leur teinte homogène, qui viennent parachever l'ensemble.

Quand les lésions sont aussi polymorphes d'aspect, on admet facilement la nature inflammatoire de la maladie. Mais à côté de ces cas, on en voit d'autres où la diversité cellulaire est moins nette, où l'on rencontre surtout des grandes cellules et des lymphocytes et où les éosinophiles dont l'importance diagnostique est si considérable sont rares et demandent à être recherchés systématiquement. Parfois même les grandes cellules sont prédominantes sur tous les autres éléments. Ce sont surtout ces derniers cas qui en ont imposé pour les tumeurs malignes, qui constituent un aspect pseudonéoplasique de la maladie et qui ont amené Parlavecchio et Oliver à se servir du terme impropre d'endothéliome.

D) *Stade fibreux*. — Il nous reste à étudier un aspect particulier observé au cours de l'évolution du granulome malin, nous voulons parler du stade fibreux. Nous avons vu que dès le début la sclérose était apparente et manifeste. Elle reste en général assez longtemps discrète et l'on peut voir évoluer des lymphogranulomes jusqu'à la mort sans qu'elle s'accroisse manifestement. Habituellement cependant, lorsque la maladie suit son cours naturel, lorsque le malade n'est pas emporté par une affection intercurrente aiguë, la sclérose s'accroît au fur et à mesure que la maladie évolue. Cette tendance fibreuse est d'ailleurs un argument sérieux en faveur de la nature inflammatoire de la maladie.

Il y a naturellement tous les intermédiaires entre le stade cellulaire et le stade fibreux de l'affection. Lorsque ce dernier est véritablement constitué, le polymorphisme si marqué à la période précédente a déjà diminué, les éosinophiles sont habituellement moins nombreux ; les éléments qui persistent sont le plus souvent des lymphocytes, des grandes cellules et des plasmazellen. Ces diverses formes cellulaires se logent dans les interstices ménagées par le tissu fibreux. Celui-ci est représenté par de gros trousseaux plus ou moins parallèles entre eux, offrant tous les caractères histologiques du tissu conjonctif adulte. Un cas particulièrement net de cette forme est représenté par notre observation n° 11. On ne retrouvait plus sur la coupe du ganglion qu'une énorme sclérose au sein de laquelle se trouvaient encore des lymphocytes et des cellules de Sternberg.

Il est à remarquer d'ailleurs, et les histologistes allemands insistent bien sur cette notion, que quelque intense que soit la sclérose, le ganglion n'est jamais transformé en un bloc fibreux ; il persiste toujours quelques éléments cellulaires.

D'ailleurs ce stade fibreux n'est généralement pas définitif ; un ganglion très sclérosé peut se réhabiter. Ceci semble prouvé par le fait que nous n'avons trouvé qu'une seule fois à l'autopsie un ganglion très fibreux (Obs. n° 11). Les modifications histopathologiques sont donc en remaniement constant.

Quoiqu'il en soit, la sclérose discrète ou accentuée est toujours plus marquée dans le granulome malin que dans toute autre lymphadénie ; il en résulte un élément de diagnostic histologique de premier ordre.

Conclusions : les différents aspects histologiques du granulome malin. — Telle est, croyons-nous, l'évolution histologique de la maladie. A un premier stade dit cellulaire, fait suite une deuxième période que l'on pourrait appeler pseudo-néoplasique. Enfin, si la maladie suit son cours on peut voir apparaître une sclérose accentuée du ganglion lymphatique ou plutôt du tissu granulomateux qui a remplacé celui-ci, cette sclérose n'étant en général pas définitive.

Une telle description est forcément un peu schématique. Elle permet néanmoins de ranger dans une des rubriques ci-dessus mentionnées l'immense majorité des différents aspects histologiques observés soit chez divers malades soit chez le même malade à des stades successifs.

C'est d'ailleurs, semble-t-il, à des transformations aboutissant à des aspects histologiques si différents, qu'a été due en grande partie l'obscurité qui a entouré si longtemps et qui entoure encore nos connaissances sur les lymphadénies. La notion de ces différences de structure sur laquelle ont insisté Favre et Sauty permet néanmoins d'extraire du groupe confus des hypertrophies ganglionnaires une maladie d'un aspect extrêmement polymorphe, se camouflant diversement à ses diverses périodes d'évolution, histologiquement protéiforme, et de lui rattacher un certain nombre d'observations, où elle était qualifiée suivant les auteurs de lymphadénome métatypique, d'adénie avec éosinophilie, de lymphadénome à grandes cellules (Bezanson et Griffon, Widal et Lesné), d'endothéliome (Parlavecchio).

Il ne faut cependant pas croire que l'affection évolue

constamment vers la sclérose. Certaines formes restent indéfiniment cellulaires ; de plus, la maladie n'évolue pas avec la même rapidité chez tous les sujets. Dans notre cas n° 13, la biopsie dont le compte rendu est rapporté plus loin avait été faite cinq ans après le début de la maladie : il s'agissait d'une forme peu scléreuse et où les éléments cellulaires existaient encore en abondance. Dans notre observation n° 11, les lésions évoluèrent en deux ans vers une sclérose très marquée.

Dans le cas n° 2, les lésions constatées au moment de la biopsie, 18 mois environ après le début, consistaient en une forte réaction cellulaire surtout éosinophilique, avec faible sclérose ; le ganglion prélevé quatre mois après à l'autopsie présentait au contraire l'aspect d'une tumeur métatypique. Favré a constaté de semblables faits avec Santy. Notre observation n° 1 montre également la transformation en une forme pseudonéoplasique. Enfin, dans notre cas n° 7, l'autopsie a montré chez un même sujet que deux ganglions n'étaient pas au même stade de l'évolution, l'un d'eux étant beaucoup plus fibreux que l'autre.

Ces examens successifs, la comparaison de la durée de la transformation progressive des lésions chez divers malades, montrent quelle variabilité de lésions on peut observer au cours de l'évolution de la maladie chez un même malade et d'un cas à l'autre. Ce polymorphisme cellulaire existant à la fois dans le temps et dans l'espace, si l'on peut dire, explique, on ne saurait trop le répéter, l'immense variété de dénomination et d'interprétation que l'on a donné à des cas qui doivent être rapportés à une seule et même entité histopathologique et clinique.

§ III. — ETUDE HISTOLOGIQUE DES LÉSIONS EXTRAGANGLIONNAIRES

Les lésions extraganglionnaires sont intéressantes à étudier. Comme nous l'avons déjà dit, elles peuvent se rencontrer partout et nul système n'y échappe. C'est d'ailleurs un des principaux arguments utilisés en faveur de la nature cancéreuse de l'affection, et ce développement dans n'importe quel tissu de foyers granulomateux rappelle évidemment la tumeur maligne.

Quoiqu'il en soit, nous ne décrirons pas les nappes granulomateuses des foyers métastatiques. Elles sont en tous points semblables à celles des ganglions et l'on ne saurait s'y étendre sans se répéter. Il importe néanmoins de savoir qu'elles n'ont pas forcément et chronologiquement le même âge que les ganglions. Là encore le polymorphisme s'accroît. Au moment de l'autopsie, alors que les ganglions présenteront de la sclérose et une abondance normale de grandes cellules, les nodules hépatiques et spléniques seront surtout composés d'éosinophiles et de lymphocytes par exemple.

L'inverse peut d'ailleurs se voir et toutes les éventualités peuvent se rencontrer. C'est ainsi que nous avons eu l'occasion d'observer un cas où les ganglions présentaient de très nombreux lymphocytes, des éosinophiles et des polynucléaires abondants, très peu de grandes cellules. Celles-ci se retrouvent au contraire en abondance au niveau des nodules pulmonaires.

Cette différence de lésions a également un intérêt au point de vue du diagnostic histologique : elle permet,

dans les cas douteux d'établir un diagnostic certain en examinant les foyers multiples développés aux dépens des divers organes. Les organes peuvent être envahis par l'extension des tumeurs ganglionnaires voisines. Mais il s'agit beaucoup plus souvent de véritables noyaux métastatiques développés à leur intérieur.

La rate est certainement l'organe le plus fréquemment touché. Elle est constamment hypertrophiée dans la maladie, et cette hypertrophie est due au développement de foyers granulomateux. Un de nos cas fait exception (Obs. 11), l'organe très volumineux pesant 900 gr. et sa section montrait une substance splénique normale.

Histologiquement, les nodules peuvent se développer soit dans des corpuscules de Malpighi soit dans la pulpe. Toutes les coupes que nous avons eu l'occasion de voir montraient des foyers trop étendus pour préciser le point de départ. Les lésions de voisinage consistent surtout en hypervascularisation. Les nappes se continuent insensiblement avec les parties saines et n'en sont pas séparées par un anneau conjonctif.

Les lésions hépatiques sont un peu moins fréquentes que celles de la rate. Les nodules prennent habituellement naissance dans les espaces portes, comme on peut s'en rendre compte si l'on rencontre sur les coupes des lésions de début. Mais on peut également en trouver dans les lobules eux-mêmes. Ils s'étendent ensuite progressivement, et on perd alors toute idée du point où ils ont débuté. La zone limite est généralement assez nette, mais là encore il n'y a pas de capsule conjonctive

d'encerclement. Les travées hépatiques se couchent à la surface du nodule, perdant ainsi leur orientation radiaire. Les cellules les plus immédiatement voisines sont généralement atteintes de surcharge graisseuse. Il faut enfin noter la très grosse dilatation des capillaires interlobulaires les plus voisins.

Les lésions pulmonaires sont très intéressantes à étudier. C'est surtout la zone périphérique qui présente la disposition la plus curieuse. Nous avons trouvé en un cas une capsule assez nette perforée largement d'ailleurs. Habituellement elle manque, mais on reconnaît tout autour du foyer, des alvéoles pulmonaires. Ces dernières sont atteintes de lésions de plusieurs ordres.

Il s'agit souvent d'une alvéolite granulomateuse, le tissu pathologique se moulant en quelque sorte dans les alvéoles dont les parois sont encore conservées. Il existe habituellement un état d'engouement net. Plus rarement on peut observer des lésions d'alvéolite hyperplasique localisées sur quelques alvéoles, chaque cavité étant remplie par un bourgeon conjonctivo-vasculaire.

Enfin, assez fréquemment, on peut voir des formations alvéolaires à épithélium cubique, situées généralement à la périphérie de la lésion, parfois perdues en son centre. Elles sont toujours en nombre discret, ne sont jamais aussi nombreuses que dans la dilatation syphilitique des bronches, et peuvent être considérées comme des métaplasies fœtales. Les bronches sont tantôt respectées, tantôt et le plus souvent atteintes par le processus granulomateux.

Rate poumons foie, tels sont les organes le plus fré-

quemment atteints, les autres doivent être considérés comme beaucoup plus exceptionnellement envahis.

Les lésions cutanées sont fréquentes et intéressantes d'étudier.

Nous rangerons donc un premier groupe les lésions purement inflammatoires de la peau. Cliniquement, elles répondent aux papules de prurigo et à l'immense majorité, semble-t-il, des nodosités cutanées. Histologiquement, elles sont caractérisées par une infiltration lymphocytaire pérисudoripare. Dans les deux cas que nous avons étudiés (Obs. 2-4) on rencontrait tout autour des glandes sudoripares des éléments cellulaires ressemblant en tous points aux lymphocytes. L'infiltration était d'ailleurs extrêmement discrète ; on ne trouvait absolument aucun élément anormal, ni neutrophiles ni éosinophiles, ni grandes cellules. La couche de Malpighi n'était pas hyperplasiée et on ne voyait aucune autre modification pathologique du derme.

Si l'on compare ces lésions aux autres foyers métastatiques des divers organes, on est frappé par leur discordance. Les nodules métastatiques de la rate, du foie, et du poumon par exemple présentent à un haut degré le caractère *granulomateux*.

Ici les lésions sont beaucoup plus discrètes et uniquement d'allure inflammatoire banale. Le *granulome* n'est pas en jeu ici. Il semble s'agir d'une simple lésion consécutive vraisemblablement au prurit.

Le deuxième groupe comprend des foyers *granulomateux* développés à l'intérieur du derme. Cette lésion est extrêmement rare et d'interprétation sujette à caution.

Elle est uniquement représentée par les cinq cas de Grosz, Hecht (Obs. 1), Brunsgaard, Nobl et Heuck.

L'observation de Hecht où l'apparition des nodules cutanés avait précédé celle de l'adénie est à discuter. Peut-être s'agit-il ici d'un mycosis fongoïde. L'observation de Heuck est également très discutable. Il s'agissait d'un malade présentant un vaste lupus, et au niveau de la face antérieure de la cuisse des nodules plus ou moins saillants. La description histologique montre l'existence de cellules du type Langhans et d'éléments qualifiés d'épithélioïdes. Il semble donc s'agir uniquement de tuberculose ou de syphilis. Le lymphogranulome de la peau est donc représenté uniquement par les cas de Grosz, Brunsgaard et Nobl. Dans ces trois cas, il s'agissait de malades atteints de granulomatose généralisée et présentant des nodules cutanés. L'examen histologique de ces derniers montrait l'existence de foyers granulomateux tantôt diffus tantôt encapsulés localisés au niveau du derme. Les lésions prédominaient au tour des glandes sudoripares.

La moëlle osseuse peut être envahie par le processus que nous étudions. Nous n'avons jamais eu l'occasion de l'étudier sur coupe. Dans une de nos observations la moëlle sternale était occupée par une sorte de bouillie rougeâtre qui a occasionné une rupture de l'os au moment de l'ablation du plastron sternocostal.

Les muscles sont envahis généralement par contiguité (Ziegler). Les foyers d'extension sont d'abord situés entre les fibres qui secondairement dégénèrent.

Enfin nous avons observé :

Deux cas de nodules développés dans l'adventice des surrénales, les glandes elles-mêmes n'étant pas envahies et présentant une simple hypervascularisation.

Un cas où il y avait un nodule développé au niveau de la tente du cervelet et qui paraissait avoir pris naissance dans la dure-mère. Chez le même malade, on trouvait un autre foyer à la pointe du lobe occipital. Dans les régions avoisinantes des deux organes se voyait une assez forte vascularisation avec exsudat inflammatoire péricapillaire.

Un cas au niveau du thymus, caractérisé par une granulomateuse infiltrant cet organe.

CHAPITRE III

SYMPTOMATOLOGIE

Nous décrirons à l'affection qui nous occupe quatre signes principaux : la courbe thermique, les hypertrophies ganglionnaires et la spénomégalie, le prurit et les éruptions cutanées, le syndrome hémalogique.

Nous étudierons ensuite les signes accessoires tenant à l'extension du processus aux divers organes.

§ I. — LES DIVERSES FORMES DE FIÈVRE

Les modifications thermiques constituent un des premiers symptômes de la lymphogranulomatose ; elles sont très intéressantes à étudier, et sont d'ailleurs connues depuis longtemps.

Trousseau signalait la fièvre dans sa clinique sur les adénies, mais le premier essai de systématisation a été fait en 1879 par Gowers. Etudiant une série de cas de « maladie de Hodgkin » il décrit trois formes de courbe thermique.

1° Une forme intermittente avec poussées successives, ou fièvre à rechutes ;

2° Une fièvre continue ;

3° Une fièvre rémittente à grandes oscillations.

Il ajoute que l'élévation thermique est fréquente et la retrouve dans deux tiers de ses observations. Cette division a été admise par la majorité des auteurs, avec certaines restrictions. Il est toutefois à remarquer que la description de Gowers remonte à 1879 c'est-à-dire à une époque où la lymphogranulomatose n'était pas encore isolée. Il est donc vraisemblable d'admettre que ses conclusions peuvent être entachées d'erreur, et que ses descriptions ont pu viser des affections qui n'avaient aucun rapport avec la maladie qui nous occupe.

Les cliniciens allemands ont néanmoins conservé cette division et Ziegler dans son livre reproduit un grand nombre de courbes qu'il s'efforce de rattacher à l'un des types ci-dessus décrits.

1° *La fièvre intermittente* (Ruckfall fieber, relapsung fever, fièvre à rechutes, fièvre ondulante) est considérée généralement comme étant la plus fréquente. Ziegler la retrouve 12 fois sur 40 cas, Fabian 30 fois sur 60 cas, Guggenheim se basant sur l'étude de 100 observations, la rencontre 40 fois.

Quelle que soit sa fréquence, on peut dire qu'elle évolue de la manière suivante : il s'agit d'ondulations passagères venant se greffer sur un état apyrétique ou subfébrile et d'une durée de 10 à 22 jours environ. Le début et la fin de la poussée sont en général assez brusques ; l'ensemble du tracé ne rappelle donc que d'assez loin

(toutes considérations cliniques mises à part) celui de la fièvre de Malte. Les signes concomitants sont assez variables. Tantôt le malade présente des frissons et des sueurs marqués ; tantôt au contraire ces symptômes font défaut.

Mais dans la majorité des cas, on peut observer au moment même des poussées une augmentation de volume des ganglions et de la rate comme nous l'avons vu assez nettement dans une de nos observations. On peut même voir, au moment de la « rechute thermique » se gonfler un groupe ganglionnaire jusque là indemne. A la fin de la poussée, le gonflement ganglionnaire et la splénomégalie peuvent diminuer légèrement, mais ne reviennent pas entièrement au stade auquel ils se trouvaient précédemment. Par contre, l'état général et l'appétit reviennent rapidement à la normale, et le malade ne garde, comme souvenir de sa récente atteinte qu'un accroissement, parfois visible et net, de ses engorgements ganglionnaires. Il reprend même rapidement du poids comme le montre la belle observation récente d'Abrahams.

Dans les cas typiques de cette courbe thermique, on peut donc voir évoluer l'affection par poussées successives. Mais nous verrons plus loin qu'il est rare de l'observer à l'état pur.

On a voulu donner diverses pathogénies à cette répétition des accès fébriles. Tant que l'on ne connaîtra pas l'agent pathogène de l'affection, toutes les théories admises seront sujettes à caution, toutefois l'hypothèse de Ruffin attribuant à l'envahissement du sang par les toxines émanées de l'agent virulent nous paraît jusqu'à ce

jour la plus vraisemblable. Cette forme très intéressante n'appartient pas en propre à la lymphogranulomatose, nous croyons cependant que les cas rapportés en 1899 par Chandelux à la Société de Chirurgie de Lyon sous le nom de lymphadénies infectieuses avec périodes fébriles se rapportaient à l'adénie prurigène. Récemment Harvier a rencontré ce type dans deux cas de lymphadénie dont l'un était une lymphogranulomatose vérifiée histologiquement et le rapproche de la courbe de la fièvre de Malte « fièvre pseudo-ondulante » Parkes Weber a insisté également récemment sur cette forme.

Quelques auteurs et notamment Cardarelli, Pel, Ebs-
tein, négligeant les autres symptômes, hypnotisés par
l'allure particulière de cette température, ont voulu en
faire une entité clinique et l'isoler sous le nom de fiè-
vre à rechutes. En réalité, dans leur description, plu-
sieurs cas ne ressortent pas de la lymphogranulomatose.
Indépendamment de cette dernière affection la même
courbe thermique peut se voir dans toutes sortes de mala-
dies et Fabian en rapporte un cas observé dans un can-
cer généralisé à l'abdomen. Renvers l'a vu dans un cas
qualifié de lymphosarcomatose. Hammer, Marckwald,
Glaeser, Martelli l'ont observé dans des myélomes mul-
tiples des os, comme le signalent d'ailleurs Kahler dans
son travail original et Dubost dans sa thèse. D'autre
part, on peut l'observer également au cours des lymph-
adénies tuberculeuses généralisées (Weill et Lesieur).
Enfin elle peut se voir au cours de l'évolution de la lym-
phadénie leucémique ou non. Cette fièvre par poussées
successives ne saurait constituer par elle-même une entité

clinique, elle est fréquente dans beaucoup d'affections du système hémato-poïétique.

2° *La fièvre continue.* — Cette forme est schématiquement représentée par un plateau à peu près régulier avec de faibles oscillations thermiques de moins d'un degré, se prolongeant indéfiniment. Nous avons pu l'observer à l'état de pureté, dans les dernières semaines d'un cas à évolution rapide où la température s'est constamment maintenue au voisinage de 39° (Obs. n° 4).

3° *La fièvre rémittente à grandes oscillations.* — Cet autre type est caractérisé par une fièvre également persistante, mais présentant de grandes oscillations. La courbe rappelle tout à fait la fièvre hectique des tuberculeux cavitaires ou des septicémiques. Il faut toutefois noter qu'elle est beaucoup plus régulière, et qu'on n'y observe pas ces troubles si accentués que l'on peut voir chez les bacillaires et qui sont dûs à des modifications de la thermoregulation. Les écarts thermiques entre le matin et le soir sont en général de 1 degré $\frac{1}{2}$ à 2 degrés ; on n'a donc pas ici ces différences de 3 degrés et plus que l'on observe dans les septicémies. Cette fièvre à grandes oscillations peut se prolonger plusieurs mois, tandis que l'état général reste longtemps relativement bon et que la cachexie est lente à apparaître et n'atteint que très tardivement le degré si frappant, classique chez les tuberculeux et les infectés.

En se reportant à nos observations personnelles, on se rend compte qu'il est souvent difficile de ranger dans une des trois catégories ci-dessus les modifications thermiques

observées dans la maladie qui nous occupe. Nous avons pu étudier dans dix cas des courbes thermiques portant parfois sur plus d'un an. Nous avons trouvé :

Fièvre intermittente par poussées : cinq cas (Obs. 1, 5, 6, 12, 13).

Fièvre continue en plateau : un cas (Obs. 4) ;

Fièvre à grandes oscillations (Obs. 2, 3, 10, 11). Mais en observant minutieusement les courbes, on peut se rendre compte que nos cas de fièvre intermittente par poussées successives ont présenté à la fin de l'affection, dans l'intervalle des dernières rechutes une température à grandes oscillations. De plus, souvent et surtout vers la fin, on rencontre fréquemment une courbe irrégulière défiant toute systématisation, les derniers jours pouvant être marqués par un apyrexie absolue.

En réalité, la forme dite à rechutes, semble être la plus fréquente, mais il ne faut pas s'attendre à la rencontrer, comme le veulent les auteurs, à l'état pur sous forme d'un tracé élégamment ondulé.

Le plateau d'où part la poussée thermique peut être lui-même déjà élevé sous forme de fièvre continue vers 38° ou 38° 5. D'autre part, une fièvre continue au voisinage de 39° peut indiquer une poussée lorsqu'elle se transforme en fièvre à grandes oscillations, bien que les minima soient beaucoup plus bas que ce qu'ils étaient précédemment.

Nous voulons en outre attirer l'attention sur un point qui n'a pas suffisamment frappé les observateurs.

Recherchant systématiquement sur toutes nos courbes, le type inverse, nous avons été frappés par le très petit nombre de cette modalité thermique, par son absence

absolue dans la plupart des cas. On connaît par contre la fréquence du type inverse au cours de l'évolution de la lymphadénie tuberculeuse généralisée et Weill et Lesieur ont bien insisté sur ce caractère.

Il semble donc qu'il y ait là un élément de diagnostic clinique qui n'est pas à négliger.

§ II. — LES HYPERTROPHIES GANGLIONNAIRES ET LA SPLÉNOMÉGALIE

Les adénopathies constituent le symptôme le plus essentiel de la maladie. Elles sont généralisées le plus souvent, mais nous insisterons plus tard sur les formes purement locales et viscérales de l'affection.

C'est habituellement par l'hypertrophie ganglionnaire que débute le granulome malin. Il existe toutefois des cas où d'autres symptômes et notamment la fièvre ont pu précéder l'atteinte apparente des ganglions (Obs. n° 12). Lorenzini a rapporté récemment un cas indubitable de granulomatose où la symptomatologie s'était longtemps bornée à la splénomégalie, à une fièvre du type ondulant et à un ictère hémolytique (symptôme exceptionnel). Le prurit peut également précéder l'hypertrophie ganglionnaire. Quoiqu'il en soit il s'agit là d'exceptions et c'est le plus souvent la lymphadénie qui attire l'attention du malade. Il est difficile de donner avec précision l'ordre de marche de l'envahissement ganglionnaire.

Gowers, Gulland et Webb ont essayé de préciser cette succession. Les observations, que nous rapportons plus loin, montrent que le début se fait le plus souvent par la

chaîne ganglionnaire cervicale et notamment par son extrémité inférieure. Sur onze cas où le début a pu être précisé, l'affection a commencé sept fois par le cou deux fois par les aînes, une fois par l'aisselle, une fois par le médiastin. Il est vrai que dans ce dernier cas nous n'avons pu apporter la preuve anatomique et histologique de la nature de la maladie. Ribadeau-Dumas a récemment rapporté un cas à début médiastinal.

L'hypertrophie ganglionnaire reste rarement localisée pendant longtemps à son point initial. Dans notre observation n° 13, la lymphadénie est restée pendant 2 ans localisée aux ganglions carotidiens gauches. L'infection s'essaimé généralement très vite, et rapidement les autres carrefours lymphatiques se prennent à leur tour. C'est d'abord le côté opposé du cou, puis les aisselles, puis les aînes, les ganglions occipitaux qui se trouvent atteints par le processus, généralement dans cet ordre. Il est difficile de juger l'atteinte des groupes ganglionnaires viscéraux échappant à la palpation et dont l'augmentation de volume ne peut se juger qu'à une période avancée par les troubles de compression qu'elle entraîne alors qu'elle existe à l'état latent depuis longtemps : la lymphadénie est vite généralisée et l'autopsie montre toujours une atteinte plus marquée que la clinique ne permettait de le soupçonner.

Ces poussées ganglionnaires successives se font d'une manière assez diverse suivant les cas. Tantôt la marche est insidieuse et c'est en examinant systématiquement le malade que l'on s'aperçoit qu'un carrefour ganglionnaire jusque-là indemne s'est hypertrophié. Tantôt, et plus souvent, on voit cette atteinte s'effectuer au moment où

la courbe thermique apyrétique ou subfébrile s'élève et devient irrégulière. La marche est progressive et l'augmentation de volume n'a aucune tendance à régresser, sauf en certains cas heureux sous l'influence de la radiothérapie. La consistance des ganglions est assez uniforme. Ils restent toujours fermes et tous les cliniciens ont insisté sur ce caractère ; on a même signalé des cas où les ganglions avaient une dureté cartilagineuse. Ils n'ont aucune tendance vers le ramollissement et l'ulcération.

On a rapporté cependant quelques observations où l'on pouvait percevoir une fluctuation de la masse ganglionnaire qui aboutissait à la fistulisation.

Indépendamment des très rares faits où tuberculose et lymphogranulomatose se trouvaient réunis sur les ganglions, cas qui, croyons-nous, doivent être rattachés à la première de ces affections, cette suppuration trouve toujours sa cause dans une infection de voisinage surajoutée dont on peut souvent retrouver l'origine.

Dans notre observation n° 5, la suppuration avait eu lieu sur un ganglion voisin d'une incision de prélèvement.

La peau ne présente, en général, aucune adhérence aux ganglions sous-jacents ; on a signalé des cas, où au cours des poussées, elle devenait rosée. Nous n'avons observé rien de semblable, même chez un malade dont l'affection avait évolué très rapidement.

Cette absence d'adhérences à la peau se retrouve aussi vis-à-vis des plans profonds ; on peut en général mobiliser facilement et sans douleur les masses lymphomateuses sur les tissus sous-jacents. Les rapports des ganglions entre eux sont assez souvent grossièrement conservés ; chaque carrefour atteint est le siège non pas d'une

tuméfaction diffuse mais d'une hypertrophie bosselée dont on sent les différents éléments. Il existe cependant presque toujours une périadénite diffuse qui soude plus ou moins les ganglions entre eux. Enfin la palpation est habituellement indolore. Les douleurs que l'on peut observer sont en général dues à des compressions nerveuses et irradiées le long du trajet d'un nerf. Il faut toutefois signaler qu'au moment des poussées thermiques, les ganglions peuvent devenir douloureux à la pression ; cette douleur cesse à la fin de la période fébrile. Trousseau, dans sa célèbre clinique sur l'adénie, groupe dans lequel devraient vraisemblablement rentrer des affections ressortissant de celle qui nous occupe, avait insisté sur les signes de compression de la trachée et des bronches qui avaient nécessité dans une de ses observations la trachéotomie. Aucun des malades que nous avons vu n'a présenté d'une manière nette cette complication. Il faut d'ailleurs distinguer la dyspnée par compression des gros canaux aériens de celle qui est due à l'envahissement du poumon par le tissu granolomateux et sur laquelle nous reviendrons ultérieurement.

Trousseau insiste également sur la toux par compression des grosses voies aériennes. On en retrouvera deux exemples dans nos observations (n° 5 et 11). Ce symptôme traduit l'envahissement du médiastin et peut être comparé à la toux de chien de Garel par compression de la bronche d'origine anévrysmal.

De tous les autres troubles dûs à la compression par les masses ganglionnaires, celui qui nous a paru de beaucoup le plus fréquent résulte de la compression des veines. Elle s'explique facilement par l'absence de rigi-

dité de ces conduits, opposée à l'élasticité artérielle et à la dureté de la trachée ou des bronches. Cliniquement on voit se développer un œdème le plus souvent bilatéral des membres inférieurs, existant indépendamment de toute albuminurie et de toute cause cardiaque. Nous avons retrouvé, dans plus de la moitié de nos cas ce symptôme d'ailleurs signalé par tous les classiques.

On peut également voir apparaître l'ascite par compression de la veine porte. Cette dernière complication semble plus rare. Elle peut être associée ou non à l'ictère, comme dans notre observation n° 12, où l'autopsie montra une énorme masse ganglionnaire péripancréatique englobant cholédoque et veine porte en son sein.

Les compressions nerveuses et artérielles semblent plus rares ; nous n'avons vu que deux cas de névralgies rebelles (Obs. 1 et 9). On conçoit d'ailleurs avec quelle facilité ces troubles peuvent varier d'un jour à l'autre chez un même sujet, et d'un malade à l'autre. Il est rare toutefois de voir diminuer l'œdème d'un membre une fois qu'il est installé, et cette persistance des troubles de compression montre bien la progressivité de l'affection.

HYPERTROPHIE DE LA RATE. — L'hypertrophie de la rate constitue un des signes cardinaux de la maladie. Elle est presque toujours perceptible à la palpation. Ce symptôme est d'ailleurs admis classiquement et nous l'avons retrouvé dans toutes nos observations.

Les cas où l'affection débute par la rate sont rares ; ils existent cependant. On a même signalé des faits où l'affection restait pendant une grande partie de sa durée (Lorenzini), parfois même pendant toute son évolution

localisée à la rate. Ce sont des cas exceptionnels mais dont il faut connaître la possibilité. L'hypertrophie splénique suit de près l'apparition des lymphadénies et elle doit toujours être recherchée.

Cliniquement, on sent en général à la palpation le pôle inférieur de la rate, ordinairement lisse et dur, parfois bosselé. Quelquefois cependant on est obligé d'avoir recours à une percussion minutieuse pour déceler la splénomégalie.

Le volume de l'organe est le plus souvent notablement accru ; il atteint rarement toutefois les dimensions considérables observées au cours de la leucémie myéloïde.

Cette hypertrophie est le plus souvent progressive et définitive ; elle est en général indolore ; on a toutefois signalé des cas, où au cours des poussées fébriles la rate devenait douloureuse et augmentait sensiblement de volume, pour revenir en suite sur elle-même à la fin de la période de pyrexie. Nous n'avons jamais observé ce phénomène d'une manière nette.

§ III. — LE PRURIT ET LES ÉRUPTIONS CUTANÉES

Il est curieux de constater que ce sont souvent les dermatologistes qui ont l'occasion de voir au début de leur affection les malades atteints de lymphogranulomatose. Ce fait, paradoxal en apparence, s'explique par la fréquence des manifestations cutanées de cette lymphadénie.

Ces troubles, dont l'origine est d'ailleurs aussi peu élucidée que celle de l'affection dont ils dépendent, sont de deux ordres : subjectifs et objectifs. Dans le premier

groupe, nous décrivons le prurit et ses diverses modalités cliniques ; dans le second, les lésions anatomiques de la peau, lesquelles n'ont peut être pas l'importance que les auteurs ont voulu leur attribuer.

Le prurit a, depuis longtemps, attiré l'attention des auteurs par sa fréquence et son intensité. Ziégler le rencontre seulement dans le quart des cas, mais les autres observateurs, et notamment Fabian, semblent le considérer comme beaucoup plus fréquent. Dubreuilh, dans son mémoire de 1905, a été tellement frappé par l'association du prurit et de l'hypertrophie lymphatique, qu'il a décrit un syndrome de « prurigo lymphadénique », lequel correspond manifestement à la lymphogranulomatose, bien que cette dernière expression n'y soit pas figurée. Favre, d'autre part, le signale comme constant et lui attribue une place dans le trépied symptomatique de l'adénie éosinophile prurigène. De fait, nous l'avons retrouvé signalé dans 11 de nos 13 observations.

Il est toutefois à remarquer que si, d'une manière générale, il est précoce, intense et durable, il existe des cas où on ne peut le rencontrer que d'une manière intermittente et où il faut le rechercher et interroger les malades pour le constater. Nous ne nions pas d'ailleurs qu'il puisse manquer et nous avons eu l'occasion d'observer dernièrement un cas, constaté histologiquement et où le prurit a fait défaut pendant toute l'évolution de la maladie. Quoiqu'il en soit, il présente les caractères suivants. Il suit en général de près l'apparition des adénopathies externes, souvent il les précède et c'est en ce dernier cas, lorsque les ganglions superficiels sont encore peu hypertrophiés, que les malades se présentent à la consultation de derma-

tologie. En général, il est constant et s'observe d'un bout à l'autre de la maladie, constituant, en ce dernier cas, un symptôme des plus pénibles pour les patients. Parfois cependant, et notamment dans les formes qui évoluent par poussées thermiques et ganglionnaires successives, on le voit s'accroître au moment des poussées pour diminuer ou disparaître dans l'intervalle.

Ordinairement généralisé à toute la surface cutanée, il est parfois localisé aux régions découvertes, aux mains, en d'autres cas aux membres inférieurs. Il est souvent plus accentué le soir que dans la journée, plus intense pendant la nuit et on rapporte le cas curieux d'une malade qui présentait ses démangeaisons surtout lorsqu'elle se déshabillait pour se mettre au lit. L'un de nos malades (Obs. 1) ne pouvait dormir que les jambes hors de son lit, la chaleur développant chez lui un prurit insurmontable. Il est aussi à remarquer que ce prurit résiste à tous les médicaments. C'est en vain que l'on prodiguera au malade, bain, lotions ou pommades, rien ne pourra l'empêcher de se gratter et l'intensité du prurit pourra devenir une cause d'insomnie rebelle. Toutefois, la radiothérapie pourra être essayée ; convenablement dosée, répartie sur les divers foyers ganglionnaires, elle sera suivie parfois, en même temps que d'un affaissement manifeste des ganglions, d'une diminution réelle du prurit. Quant à la valeur séméiologique des sensations prurigineuses, nous la croyons considérable, mais comme nous l'avons déjà dit, ce symptôme, s'il s'impose parfois à l'attention du médecin et du malade, demande parfois à être extirpé de la mémoire de ce dernier. Néanmoins associé à la notion de la lymphadénie, il

permet parfois de poser un diagnostic à distance, un diagnostic rétrospectif instantané, au lieu d'attendre des résultats toujours tardivement obtenus de l'examen histologique.

Cette opinion n'est pas partagée par tous les auteurs. Alors que Favre considère le prurit comme un symptôme essentiel et des plus fréquents, de nombreux auteurs et notamment Nanta nient la fréquence d'une part, et affirme d'autre part qu'on le rencontre dans tout le groupe des états lymphadéniques, leucémiques ou non. Nous ne saurions partager cette manière de voir ; les cas de lymphadénie tuberculeuse aleucénique que nous avons pu voir ne se sont jamais accompagnés de prurit. Deux cas de lymphosarcome localisé, que nous avons pu étudier, n'ont pas présenté ce symptôme. Enfin, les lymphadénies généralisées, leucémiques ou non ne présentent qu'exceptionnellement du prurigo. Nous devons donc considérer sa grande valeur clinique sans tenter de l'expliquer d'une manière certaine.

Milian et Blum croient, à propos d'un cas récent de lymphadénie, à l'origine nerveuse de ce symptôme ; ils ont constaté de la leucocytose du liquide céphalo-rachidien ; par contre les injections intrarachidiennes de syncaïne n'ont eu aucune action sur le prurit, contrairement à l'opinion exposée par Hervouët dans sa thèse. Ce dernier rapproche le prurit lymphadénique du prurigo tabétique, et croit également à son origine nerveuse. On ne peut actuellement avoir une idée nette à ce sujet, mais nous croyons que le caractère et la violence du prurit au cours de la lymphogranulomatose sont plutôt à rapprocher de ce que l'on observe pendant l'évolution des infec-

tions hydatiques et notamment du kyste hydatique du foie, ou des prurits par modifications humorales.

Le prurit peut être la seule manifestation cutanée dans l'affection qui nous occupe et il en est fréquemment ainsi. On constate, toutefois, assez souvent l'association avec la papule de prurigo, ainsi que les lésions de grattage telles que la lichenification diffuse de la peau, auxquelles peut être associé de l'hyperpigmentation cutanée.

Les Allemands, d'une part, Guggenheim, Audry et Nanta en France, ont longuement insisté sur les autres manifestations cutanées. Nanta ramène à un certain nombre de types les lésions cutanées des lymphadénies ; il admet d'ailleurs que « des lymphomatoses différentes donnent lieu à des lymphodermies identiques ». Le plus grand nombre des lésions observées ne se rapportent d'ailleurs pas à la lymphogranulomatose.

Il décrit :

1° Des nodules dermiques. Nous en avons observé trois cas. Ces nodules présentaient des lésions inflammatoires banales. On doit faire figurer ici les très rares cas de granulomatose cutanée secondaire dont nous parlons à propos de l'étude histologique des lésions extraganglionnaires. Cliniquement, il s'agit dans les deux cas de nodules enchassées dans le derme, de petite dimension (tête d'épingle en verre) et localisées le plus souvent au niveau de la face antéro-externe du thorax ;

2° Des infiltrations diffuses portant surtout sur la face, mais pouvant atteindre d'autres parties du corps ; nous ne les avons jamais rencontrées ;

3° Des érythrodermies diverses (érythrodermie suintante, érythrodermie exfoliative généralisée, érythrodermie en plaques psoriasiformes). Aucun de nos malades n'a présenté de lésions de cet ordre ;

4° Des exanthèmes vésiculeux, bulleux, papuleux, etc. Dans un cas, dont nous ne pouvons rapporter l'histoire clinique, dont l'examen histologique n'a pu être fait, mais que son hématologie rapprochait du granulome malin, Nicolas et Favre ont observé des poussées bulleuses rappelant la dermatite polymorphe douloureuse de Brocq.

Chez nos malades, les symptômes cutanés se sont donc bornés au prurit et secondairement à des lésions banales de grattage provoquées par ce dernier, ainsi qu'à de l'hyperpigmentation cutanée.

Nous devons toutefois signaler qu'un de nos malades présentait une alopécie presque complète des cheveux, de la moustache, de la barbe et des aisselles (Obs. 7). Ce fait est à rapprocher d'un cas de prurit décalvant lymphadénique observé récemment par Nanta, mais où il semble s'agir de lymphadénie pseudoleucémique simple.

§ IV. — LE SYNDROME HÉMATOLOGIQUE

L'étude de la formule hématologique de l'adénie éosinophilique prurigène a longtemps retenu l'observation des auteurs. Nous étudierons successivement les modifications quantitatives et qualificatives des globules rouges et blancs. Il faut dire tout d'abord que ce n'est ni à une anémie pernicieuse avec son syndrome hématologique.

ni à une leucémie que l'on a à faire. La lymphogranulomatosose affirme ainsi son indépendance vis-à-vis des maladies dites du sang.

Autrement dit, et pour l'affirmer tout de suite, on peut tirer de l'examen du sang des indications précieuses au point de vue diagnostic si on les associe aux résultats fournis par la clinique, mais on ne saurait, sur l'examen d'une lame, porter immédiatement et à distance le diagnostic comme pour la leucémie et l'anémie pernicieuse.

C'est dire la rareté ou l'absence des éléments anormaux de la série hémoglobique, ou de la série leucocytaire.

1° Modifications concernant les globules rouges. —

La numération globulaire donne des résultats assez discordants. Ziegler, qui possède la statistique la plus considérable, a trouvé sur 57 cas, 28 fois un chiffre au-dessus de quatre millions, 20 fois une hypoglobulie de trois à quatre millions et 9 fois des chiffres au-dessous de trois millions. Les numérations que nous avons pu faire variaient entre quatre ou cinq millions, soit un chiffre à peu près normal.

Mais, et comme nous le dirons plus loin, rien n'est plus variable d'un moment à l'autre, que le syndrome hématalogique de la lymphogranulomatosose. Il faut tenir compte de l'époque à laquelle ont été faits les prélèvements. Si l'on peut suivre attentivement la maladie, si l'on peut pratiquer des examens hématologiques successifs, et nous en rapporterons plus loin deux exemples, si l'on consulte les observations publiées comme celles de Guggenheim où les malades ont pu être suivis longtemps, on se rend compte que le chiffre des globules rouges baisse progres-

sivement vers une anémie marquée qui peut descendre au-dessous de 3.000.000 sans toutefois s'accompagner de signes de régénération sanguine.

Donc diminution progressive des globules rouges sans formes globulaires anormales, telle est la première modification, banale il est vrai, du sang dans l'adénie prurigène.

Nous avons été frappés, d'autre part, par l'abondance des hémato blasts au cours des examens de sang. La plupart des auteurs sont muets à cet égard, sauf Fabian qui, dans ses recherches sur les modifications du sang dans la maladie de Paltauf-Sternberg a également été frappé de leur augmentation « énorme » ;

2° *La formule leucocytaire.* — Les modifications des globules blancs sont plus sensibles que celles des globules rouges. Ce qui frappe, tout d'abord, c'est l'existence, à peu près constante, d'une leucocytose manifeste qui s'est retrouvée dans tous nos cas et qui est admise par la majorité des auteurs. Cette leucocytose est d'ailleurs une preuve de la nature infectieuse de la lymphadénie qui nous occupe.

Ziégler, toutefois, sur 70 cas, aurait trouvé 40 fois des chiffres inférieurs à 10.000, et parmi ces 40 cas, 18 fois une leucopénie manifeste au-dessous de 5.500.

Loygue et Clarion ont récemment publié une observation de granulome malin à évolution aiguë où la leucopénie a été constante pendant toute l'évolution. La leucocytose peut atteindre 40 ou 50.000 G B par millimètre cube, elle dépasse rarement 25.000. Elle reste donc toujours au-dessous des chiffres franchement leucémiques fixés à 60.000 environ par les classiques.

Il n'y a donc ni leucémie quantitative, ni leucémie qualitative comme nous le verrons plus loin.

Mais là encore il faut faire des réserves et ne pas accepter sans critique les chiffres donnés par les hématologistes. On ne doit tenir compte que des cas qui ont pu être examinés à des reprises répétées.

On s'aperçoit alors que la leucocytose croît au fur et à mesure que la maladie évolue et proportionnellement à la diminution des globules rouges. C'est dire que les chiffres les plus élevés se voient vers les approches de la fin.

Il existe, par contre, quelques observations relatant une leucopénie de longue durée ; nous ne l'avons jamais rencontrée. Nos examens ont montré une leucocytose constamment au-dessus de 10.000. Les chiffres extrêmes constatés sont 12.500 (Obs. 12) et 41.000 (Obs. 6).

Les chiffres les plus élevés sont ceux rapportés par Harlow Brooks et Guggenheim (70.000 et 90.000) mais dans ces derniers cas il n'existait pas dans le sang des cellules anormales ; il ne s'agissait donc pas d'états leucémiques accompagnant la granulomatose.

La *modification qualitative* des G B est assez variable d'un cas à l'autre, et chez le même malade, d'une période à l'autre.

Nous croyons cependant que l'on peut schématiser et attribuer à la lymphogranulomatose la formule hématologique suivante : *neutrophilie marquée, éosinophilie nette, présence de mastzellen et de grands mononucléaires, diminution considérable des lymphocytes.*

De tous ces éléments, c'est la *polynucléose neutrophile* qui a paru le plus constant ; bien que les hématologistes

allemands, et notamment Fabian, prétendent que le sang soit sans modifications dans un cinquième des cas, nous n'hésitons pas à admettre qu'elle constitue un caractère extrêmement net de l'affection qui nous occupe.

Dans tous nos cas elle n'a jamais manqué, et le chiffre le plus faible a été de 78 %. Elle était généralement supérieure à 80 % et semblait avoir une légère tendance à augmenter à mesure que la maladie progressait. Certains hématologistes ont d'ailleurs observé 97 % et même 100 % de neutrophiles.

Nous croyons que, pour que la neutrophilie ait de la valeur, il faut qu'elle soit franchement accusée.

L'*éosinophilie* est peut-être un peu moins constante, mais sa valeur séméiologique est considérable. Favre la considère comme suffisamment fréquente pour mériter d'être indiquée dans la nouvelle dénomination qu'il emploie.

Ziégler et Fabian ne la trouvent que dans un quart des cas. Nulle part plus qu'ici la variabilité des signes ne se fait sentir. Les mêmes variations que l'on observe au niveau des ganglions, au cours de l'évolution, se rencontrent dans les résultats de l'examen du sang, bien que l'on ne puisse affirmer que l'une soit sous la dépendance de l'autre.

Il ne faut pas se borner à constater, sur un examen isolé, l'absence des éosinophiles, il faut répéter ces examens et souvent on rencontrera à un pourcentage ultérieur une éosinophilie, parfois marquée, qui n'existait pas antérieurement.

Le pourcentage des éosinophiles reste habituellement dans des limites assez faibles. Les chiffres les plus fré-

quents oscillent de 3 à 6 %, mais on a pu rencontrer jusqu'à 17 %, 28 % et 57 %. Ces éosinophiles sont ordinairement du type habituel, à deux noyaux situés côte à côte. On rencontre beaucoup plus rarement des leucocytes à trois noyaux.

Nous n'avons jamais vu dans le sang ces éosinophiles à un seul noyau excentrique à type de plasmazellen devenus acidophiles comme on en rencontre au niveau des ganglions.

Quant aux éléments mononucléés, ils sont en général en petite quantité ; les lymphocytes sont peu abondants. On a signalé, par contre, une mononucléose parfois accusée que nous avons retrouvée dans une de nos observations.

Les autres éléments sont absents ou exceptionnels. On ne rencontre que très rarement des mastzellen. Les myélocytes sont très peu fréquents

L'absence même de ces éléments anormaux, la proportion parfois marquée, jamais intense de la leucocytose, séparent nettement la lymphadénie éosinophilique prurigène des leucémies.

En résumé, anémie progressive, leucocytose croissante, polynucléose marquée, éosinophilie sanguine nette, tel est le syndrome hématologique le plus fréquent dans l'adénie prurigène, syndrome qui, croyons-nous, on retrouvera toujours si l'on va au fond des choses et si l'on ne se contente pas d'un seul examen.

§ V. — SIGNES ACCESSOIRES

Nous venons de voir quels sont les signes cardinaux de

la lymphogranulomatose et nous avons insisté notamment sur les divers tableaux cliniques dus aux compressions d'origine ganglionnaire. Nous allons parler maintenant des troubles que l'on peut observer au cours de l'évolution de la maladie, troubles qui peuvent être simplement fonctionnels, mais qui peuvent également relever de la formation de foyers granulomateux à l'intérieur des divers organes.

Comme nous le verrons d'ailleurs plus loin, ces foyers granulomateux peuvent d'ailleurs se développer partout, et il n'est pas un seul organe qui en ait été indemne. La symptomatologie qui en résulte est des plus variables, et dépend de la taille et de la situation de ces foyers d'extension. On peut en tirer une infinité de formes cliniques sans grand intérêt, d'un diagnostic toujours facile, si l'on ne méconnaît pas l'existence des adénopathies superficielles. Nous n'y insisterons pas.

1° *Appareil respiratoire.* — Nous avons déjà parlé de la dyspnée continue ou paroxystique avec ou sans toux aboyante que l'on peut observer au cours de l'évolution de la maladie, et qui nous paraît d'ailleurs plus rare qu'il n'est classique de l'admettre. Nous voulons insister maintenant sur les troubles divers dûs à des localisations particulières du processus granulomateux sur les organes respiratoires.

Nous n'insisterons pas sur les néoproductions développées sur le trajet même de la trachée et des bronches, comme l'ont observé Ziégler et Falkenheim. Leur symptomatologie est très réduite.

Nous voulons surtout parler des signes pleuropulmo-

naires de la lymphogranulomatose. Favre, qui les a étudiés particulièrement les ramène à trois types cliniques principaux.

Dans la forme *plurale pure*, on assiste à un épanchement uni ou bi-latéral, à développement généralement rapide, qui se reproduit rapidement après la ponction. L'allure clinique peut en imposer, en cas d'épanchement unilatéral, pour une pleurésie tuberculeuse ; dans les épanchements bilatéraux, pour un hydrothorax, et l'œdème des membres inférieurs fréquemment concomitant pourra contribuer à faire errer le diagnostic si l'on ne tient pas compte des adénopathies.

Ce liquide est généralement séreux, il peut être chyloforme (Fabian, Ormerud, Weber et Ledingham) hémorragique (Kraus) ou purulent (Czerny). Nous croyons qu'en ce dernier cas il faut tenir compte des infections associées, comme chez l'un de nos malades qui fit une pleurésie purulente métapneumonique qui guérit d'ailleurs parfaitement bien.

La cause même de cet épanchement est généralement facile à trouver. Il s'agit habituellement d'un noyau granulomateux soit pleural, soit situé dans la partie sous-pleurale du poumon. Il en est d'autres où l'on ne trouve pas l'explication anatomique de l'épanchement et qui paraissent d'une pathogénie plus complexe.

Dans la deuxième forme, dite *broncho-pulmonaire*, on commence à avoir des signes d'auscultation dûs à la présence de foyers disséminés dans le poumon, mais ici il s'agit encore de nodules de petites dimensions incapables de donner par eux-mêmes de la matité, de l'abolition du murmure et des vibrations. On ne trouve habituelle-

ment que des foyers de râles fixes fournis vraisemblablement par l'engouement périnodulaire que l'on retrouve histologiquement. Cette forme peut, bien entendu, donner un épanchement pleural concomitant, mais elle se sépare de la précédente par l'existence d'une symptomatologie pulmonaire surajoutée à des signes d'épanchement pleural.

Dans la troisième forme qui paraît peut-être la plus fréquente, et dont nous avons pu observer trois cas, la symptomatologie est celle d'une tumeur du poumon. On a, en effet, de la matité absolue, de l'abolition complète des vibrations, un silence respiratoire manifeste et de la circulation veineuse complémentaire. L'examen radioscopique montre une ombre opaque, il s'y surajoute généralement un épanchement pleural qui, dans nos trois cas était de faible volume. La symptomatologie n'en est déroutante que si les adénopathies extérieures surviennent tardivement ou restent complètement absentes comme cela peut se voir.

On conçoit combien le diagnostic peut errer, surtout en cette dernière éventualité. On pensera inévitablement, si l'on n'est prévenu, à la tuberculose, surtout dans les deux premières formes : épanchement pleural, toux, dyspnée, courbe de température, foyers de râles fixes, tout est en faveur de cette hypothèse, mais l'absence répétée de bacilles de Koch vient attirer l'attention, et la tuberculose n'est pas en jeu, comme le prouve l'examen ultime sur la table d'autopsie, complète au besoin par les inoculations aux cobayes, qui, dans deux de nos cas, ont été négatives.

2° *Tube digestif et péritoine.* — Nous n'insisterons pas longuement sur les troubles du tube digestif. On a signalé des foyers granulomateux au niveau de l'œsophage (Hirschfeld et Isaac), et la coexistence fréquente pour Fabian d'ulcère duodénal (3 cas). Nous croyons qu'il s'agit là d'une simple coïncidence.

Indépendamment de l'ascite sur laquelle nous nous sommes déjà expliqués, les troubles digestifs sont d'ordre banal. Il s'agit le plus souvent de crises diarrhéiques survenant au moment des poussées fébriles et sur lesquelles les auteurs ont bien insisté.

3° *Foie.* — Quant au foie, il est assez fréquemment hypertrophié et déborde les fausses côtes. Mais cette hypertrophie est, toutes proportions gardées, beaucoup plus discrète que celle de la rate. Les noyaux granulomateux sont rarement assez gros pour en bosseler la surface débordante. Cette hypertrophie ne s'explique guère que par la congestion de l'organe que l'on retrouve d'ailleurs histologiquement.

4° *Reins.* — Les troubles du côté de la sécrétion urinaire sont ordinairement très limités. L'albuminurie est ordinairement de faible quantité, transitoire, et se voit surtout au moment des poussées hyperthermiques. Nous avons observé cependant chez un malade atteint d'une forme à évolution particulièrement aiguë une polyurie très abondante avec diminution du chiffre d'urée et sans albuminurie. Ziegler rapporte une observation à peu près semblable, mais où la présence d'une forte albuminurie permettait de penser à une néphrite chronique surajou-

tée. Le rein lui-même est d'ailleurs un siège exceptionnel de généralisation granulomateuse. D'autre part, la dégénérescence amyloïde est excessivement rare. On a signalé également la fréquence de la diazoréaction vers la fin de la maladie.

5° *Surrénales*. — On a voulu rattacher aux nodules surrénaliens la pigmentation cutanée. Les Allemands déclarent cette localisation fréquente (Yamasaki, Fraenkel et Much, Gowers).

Nous ne croyons pas cette pathogénie acceptable. Il y a trop fréquemment de pigmentation cutanée sans atteinte macroscopique de la surrénale. D'autre part, il faut bien distinguer les nodules surrénaux des localisations péri-surrénaliennes du granulome qui laissent la glande intacte et dont nous avons pu observer deux beaux exemples.

6° *Organes génitaux*. — Quant aux organes génitaux, ils semblent très peu fréquemment touchés. On a signalé des noyaux épididymaires (Claus et Sternberg) et testiculaires (Salomon, Gullant et Murray). Chez la femme il se produit assez souvent de l'aménorrhée. Il n'existe qu'une observation d'extension du granulome à l'utérus, aux trompes et aux ovaires (Jessup).

7° *Système nerveux*. — Les troubles du système nerveux sont dans l'immense majorité des cas (exception faite des névralgies par compression) limités à la dernière période : stupeur, torpeur.

Leur apparition doit faire craindre le coma qui est la

règle vers la fin de la maladie. On a signalé des paraly-sies consistant surtout en paraplégies par envahissement granulomateux du canal rachidien. Nous avons observé toutefois chez la même malade deux noyaux granuloma-teux localisés à la pointe du lobe occipital droit et à la tente du cervelet du côté droit, noyaux qui avaient déter-miné des crises d'épilepsie jacksonienne qu'il était impos-sible de rattacher à une autre cause.

Ces divers syndromes occasionnés par l'envahissement des centres nerveux paraissent extrêmement rares, il suf-fit de les signaler sans vouloir les systématiser.

8° *Organes des sens.* — Les organes de l'ouïe et de la vue ne sont pas à l'abri de l'extension du processus. Zié-gler a observé la surdité par atteinte de l'oreille moyenne. On peut voir se développer des nodules au niveau des annexes de l'œil, ou dans le fond de l'orbite. On a signalé des troubles de la vue ; une de nos malades a présenté de la diminution bilatérale de l'acuité visuelle, avec exsudats sur les deux paupières. Ces lésions rétro-cédèrent en laissant d'un côté une papille en voie d'atro-phie. L'autopsie ne put malheureusement être faite.

9° *Système osseux et musculaire.* — Signalons enfin, pour être complet, l'existence possible de nodules mus-culaires et ostéopériostiques qui paraissent extrêmement rares.

CHAPITRE IV

LES FORMES CLINIQUES

I. — LA FORME GÉNÉRALISÉE

L'affection débute le plus souvent par une hypertrophie ganglionnaire cervicale, parfois par du prurit et de la fièvre. Ces deux derniers symptômes suivent en général de près le premier envahissement ganglionnaire. Puis on assiste à une hypertrophie de tous les carrefours lymphatiques. En général la fièvre est, au moins au début, du type ondulant ; pendant les poussées fébriles, les ganglions augmentent de volume et deviennent douloureux, de nouveaux groupes jusque là indemnes s'hypertrophient, la rate, que l'on doit toujours rechercher, commence à laisser déborder son pôle inférieur. Puis la fièvre s'étend, on observe une légère rétrocession des ganglions dont le volume reste supérieur à ce qu'il était avant la période de pyrexie ; l'état général se rétablit, le malade recouvre l'appétit. Mais petit à petit, les poussées fébriles se rapprochent, la température devient généralement irrégulière ou affecte le type dit en plateau,

où la forme à grandes oscillations, le prurit continue à gêner le malade et provoque parfois l'insomnie. C'est alors qu'apparaissent les symptômes dûs aux compressions ganglionnaires et à l'extension du processus granulomateux. Il peut en résulter une infinité de symptômes et de formes cliniques, dont le diagnostic reste facile, toujours signé par les adénopathies externes.

L'œdème fait son apparition, les symptômes pulmonaires et notamment la toux se montrent ; malgré tout, l'état général se maintient assez longtemps, l'anémie et l'amaigrissement faisant une apparition tardive.

Au cours de cette évolution, il peut survenir des rémissions pendant lesquelles l'affection cesse d'évoluer et le malade reprend du poids. Cet amendement est de courte durée généralement, mais peut durer quelquefois plusieurs mois. L'affection reprend de toutes manières son évolution naturelle pour aboutir à la mort, par cachexie progressive, parfois par infection intercurrente et notamment tuberculeuse, quelquefois par une complication subite telle que l'asphyxie par compression trachéale.

Il est assez difficile de déterminer avec précision la durée totale de l'évolution de la maladie, le début étant souvent malaisé à diagnostiquer chronologiquement. On peut d'ailleurs distinguer suivant la durée de l'évolution :

a) *Des formes chroniques* qui aboutissent à la mort en un an environ mais dont l'évolution peut être beaucoup plus longue. C'est ainsi que nous avons eu l'occasion d'observer un cas (Obs. n° 13) dont le début remonte à cinq ans, et un autre qui a mis trois ans pour aboutir à la mort (Obs. n° 10).

b) *Des formes aiguës* qui évoluent d'une manière véritablement saisissante en quelques semaines avec une fièvre qui est le plus souvent de type continu. De pareils faits ont été rapportés antérieurement par Beitzke, Hirschfeld et Isaac et divers auteurs. On en retrouvera un bel exemple dans notre observation n° 4; récemment Loygue et Clarion en ont rapporté un bel exemple à la Société médicale des Hôpitaux de Paris.

La lymphogranulomatose est une affection constamment mortelle et l'on ne connaît pas un seul cas de guérison. Le diagnostic (histologiquement confirmé) est donc un arrêt de mort pour le patient et comporte un pronostic « *quoad vitam* » de trois à quatre ans au plus.

II. — FORMES LOCALISÉES

Ces formes généralisées quelle que soit la durée de leur évolution sont, il faut bien le dire, de beaucoup les plus fréquentes. Les tableaux cliniques suivants sont infiniment plus rares et constituent des formes d'exception. Il faut les connaître néanmoins, car autant le diagnostic est facilement orientable dans le cas précédent, autant il devient difficile dans les faits que nous allons décrire.

Il faut d'ailleurs faire une distinction au sujet des formes localisées de la lymphogranulomatose. L'affection peut rester strictement limitée pendant toute son évolution à tel ou tel groupe ganglionnaire et le diagnostic est alors souvent impossible, mais fréquemment après une phase locale qui n'a de spécial que l'anomalie symptoma-

tique due à la topographie des ganglions primitivement hypertrophiés, la nature de l'affection se révèle par l'atteinte consécutive des lymphatiques superficiels.

C'est ainsi que Ziégler pu décrire les formes suivantes :

A) *Forme localisée à un groupe ganglionnaire superficiel.* — Il s'agit d'une atteinte isolée de quelques ganglions appartenant à un même carrefour. Dans notre observation n° 13, l'affection est restée un an localisée aux ganglions cervicaux. Mais nous ne croyons pas à l'existence d'une forme purement locale à moins qu'une affection intercurrente vienne tuer le malade avant que l'extension n'ait eu le temps de se faire.

B) *Forme localisée du médiastin.* — Seuls les ganglions trachéobronchiques sont pris ; pour Ziégler, les signes de compression seraient alors plus marqués que lorsque leur hypertrophie est associée à celle des glandes superficielles. Notre observation n° 3 semble se rapporter à ce cas, bien que nous n'ayons pu faire la preuve histologique de l'affection. La nature de celle-ci semble avoir été signée par l'éclosion secondaire de l'infection au niveau des divers confluent lymphatiques externes, par le prurit, la leucocytose et l'éosinophilie sanguine.

C) *Forme localisée aux ganglions rétropéritoneaux.* — Elle se traduirait cliniquement par un syndrome simulant la fièvre typhoïde avec température et crises diarrhéiques. Nous n'avons jamais eu l'occasion d'observer un tel tableau cliniquement. Les cas de Ziégler, Fraenkel et Luce rapportés dans la thèse de Guggenheim prouvent néanmoins son existence. Le malade, dont l'histoire cli-

nique est rapportée dans l'obs. n° 1, a présenté à un moment donné des douleurs abdominales avec météorisme et diarrhée. On pourrait à la rigueur rattacher ce cas à cette forme clinique.

D) *Forme localisée à la rate.* — Il s'agit alors d'une splénomégalie d'apparence primitive sans atteinte ganglionnaire. Ziégler est seul à admettre cette entité clinique. La critique serrée de ces faits permettrait peut-être de rapporter à une autre cause de splénomégalie (maladie de Banti, maladie de Gaucher) de pareils cas. On ne peut actuellement se prononcer avec certitude sur leur existence.

E) *Forme ostéopériostique.* — Cette forme également admise par Ziégler a été déjà critiquée par Lacronique et Guggenheim dans leurs thèses. Il semble plutôt s'agir de myélomes multiples des os.

F) *Formes localisées à la peau.* — Nous ne voulons pas critiquer longuement cette conception. Il semble plutôt que les prétendues localisations dermiques de la lymphogranulomatose doivent être rangées dans le cadre du mycoccis fongoïde, bien que l'inverse soit admis par certains auteurs (Pappeheim, Dominici).

III. — FORME PSEUDO-TUBERCULEUSE

On a décrit sous le nom de forme pseudo-tuberculeuse une forme surtout médiastinale avec envahissement précoce du poumon et adénopathies extérieures absentes ou peu accusées.

Cliniquement, on doit reconnaître que cette forme existe ; il s'agit de malades dyspnéïques, présentant une température à grandes oscillations, toussant et crachant. L'examen montre les foyers de râles fixes et parfois l'existence d'un épanchement pleural.

Toutefois, si l'on est prévenu, certaines particularités attirent l'attention : le malade ne présente pas une cachexie en rapport avec la température, la recherche des bacilles de Koch reste négative. On revoit le malade, on le radioscopie ; on pense alors à un cancer du poumon, si les lésions sont suffisamment confluentes pour donner une ombre massive (Obs. 3). Puis certains symptômes anormaux tels que le prurit, la polynucléose et l'éosinophilie orientent le diagnostic du côté d'une lymphogranulomatose possible, que l'apparition ultérieure d'adénopathies superficielles permettra d'affirmer.

IV. — LYMPHOGRANULOMATOSE DE L'ENFANCE

Elle n'offre rien de particulier au point de vue clinique. Son existence est établie depuis les travaux des cliniciens italiens (Canelli, Cantiéri, Corona, Jemma, Lorenzini) et sa notion a été vulgarisée par la revue générale de Comby. Chez l'enfant, la lymphadénie est d'ailleurs infiniment plus souvent d'origine tuberculeuse que granulomateuse. Il suffit de signaler sa possibilité.

CHAPITRE V

LE DIAGNOSTIC

Nous insisterons surtout sur le diagnostic clinique des formes généralisées. Les granulomatoses locales sont très difficiles à reconnaître cliniquement et l'on n'a guère que la ressource de l'examen histologique lorsqu'il est possible de faire une biopsie.

I. — LA LYMPHADÉNIE ALEUCÉMIQUE ET LA

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE

C'est volontairement que nous exposons ici, dans le même chapitre, les éléments qui permettent de différencier la lymphogranulomatose des deux affections désignées ci-dessus. On doit considérer la leucémie et la lymphadénie aleucémique comme une seule et même affection, s'accompagnant tantôt de modifications sanguines accentuées (leucémie), tantôt au contraire d'une formule hémoleucocytaire normale ou presque normale. On sait en effet que la lymphadénie aleucémique peut fréquem-

ment, surtout lorsque la marche du processus est rapide, compléter sa symptomatologie et devenir leucémique.

Ceci dit, on éliminera rapidement en pratique la possibilité d'une leucémie par l'examen hématologique. Nous insisterons surtout sur le diagnostic entre la lymphadénie aleucémique et la lymphogranulomatose.

Cliniquement, le début de la lymphadénie aleucémique peut se faire par les amygdales et par la peau ; une telle localisation initiale est exceptionnelle dans le granulome malin. Puis l'affection se généralise assez rapidement et les malades se présentent avec des hypertrophies ganglionnaires généralisées et une grosse rate. La température est habituellement normale ; les modifications qu'elle peut présenter cependant sont toujours moins marquées que dans le granulome malin. Bourges a cependant récemment rapporté un cas à la Société médicale des hôpitaux de Paris, où l'évolution fut aiguë, la fièvre continue, et où l'examen histologique confirma le diagnostic de lymphadénie aleucémique.

Les lésions cutanées semblent être moins fréquentes que dans la lymphogranulomatose. Le prurit notamment ne se voit pas avec la même intensité que dans cette dernière maladie et Favre en fait un élément de diagnostic clinique de grosse valeur. Nanta admet que le prurit et les éruptions cutanées sont aussi fréquents dans l'une et l'autre affection.

La malade dont Weill et Noiré ont rapporté l'histoire en 1905 et dont le diagnostic d'aleucémie lymphoïde fut vérifié histologiquement, présentait du prurit. Il nous semble cependant que ce dernier symptôme est plus fréquent et surtout plus intense et durable dans le granu-

lome malin que dans la lymphadénie aleucémique.

Un deuxième élément de diagnostic sera fourni par la palpation des ganglions : ceux-ci sont généralement fermes, au moins au bout d'un certain temps dans l'adénie prurigène, beaucoup plus mollasses dans la lymphadénie aleucémique. Néanmoins souvent on ne peut tirer de cet examen aucun caractère précis. Enfin, l'évolution de la lymphadénomatose aleucémique est sensiblement plus lente que celle du granulome. En outre, l'action des rayons X est beaucoup plus sensible dans la première que dans la seconde de ces deux affections : les ganglions de la lymphadénie pure fondent assez rapidement sous l'influence de la ræntgenthérapie, qui est sans action nette sur l'évolution de la maladie de Hodgkin.

Le syndrome hématologique permettra souvent de trancher la question en faveur de l'une ou l'autre affection. La lymphadénie aleucémique présente une leucocytose généralement peu marquée, souvent absente dans les cas que nous avons pu consulter. Par contre, la formule leucocytaire se traduit par une augmentation nette du nombre des lymphocytes. Ces deux caractères : chiffre leucocytaire peu exagéré, lymphocytose relative, jointe à l'absence d'éosinophilie sont nettement opposés au syndrome hématologique de la lymphogranulomatose caractérisée par une leucocytose marquée avec polynucléose et éosinophilie.

En dernier ressort, on s'adressera à *l'examen histologique* d'un ganglion de biopsie pour établir un diagnostic que la clinique à elle seule est impuissante à fournir. Dans la lymphadénie aleucémique, le ganglion a perdu sa topographie normale ; on ne distingue plus ni voies

caverneuses ni follicules. On se trouve en présence d'une vaste nappe cellulaire contenue dans un réticulum à peine épaissi. Les éléments constitutants sont uniquement représentés par des lymphocytes mûrs et des grands mononucléaires clairs (grands lymphocytes) qui peuvent devenir prédominants si la maladie évolue vers la leucémie.

Il est intéressant de savoir si anatomiquement et sur la table d'autopsie on peut distinguer l'une de l'autre les deux maladies ; nous ne le croyons pas. Toutes deux peuvent donner et donnent fréquemment des lymphomes multiples. On ne peut compter que sur la sclérose donnant parfois aux masses granulomateuses une dureté particulière que l'on ne trouve pas dans l'autre affection.

II. — LYMPHOSARCOME ET LYMPHOSARCOMATOSE

Il s'agit de deux choses assez différentes cliniquement sinon histologiquement.

1° *Le lymphosarcome* est une tumeur locale d'un groupe ganglionnaire soit superficiel, soit profond. En ce dernier cas, la forme la plus fréquente est le lymphosarcome du médiastin. Cette tumeur ne se propage guère aux autres ganglions lymphatiques ; elle a, par contre, tendance à s'étendre localement, à ulcérer les parties voisines, à envahir le poumon lorsque la localisation en est médiastinale. Elle donne enfin des métastases à distance à la manière de n'importe quelle tumeur maligne, mais n'a pas de tendance à s'étendre électivement aux autres groupes ganglionnaires.

Histologiquement on a rangé sous ce nom des quan-

tités de tumeurs. On y a rattaché des sarcomes fuso et globocellulaires provenant de cellules fixes du tissu conjonctif du ganglion. Ribadeau-Dumas et Dominici y ont même rapporté des tumeurs à grandes cellules libres. Ribadeau-Dumas est d'ailleurs revenu sur cette idée et reconnaît que ce dernier aspect histologique relève de la lymphogranulomatose. On a enfin décrit des sarcomes à cellules polymorphes.

Comme nous l'avons dit déjà, rien n'est plus difficile à distinguer histologiquement que les tumeurs et les inflammations chroniques des ganglions. Sans doute le diagnostic est relativement facile si l'on a à faire à des sarcomes fuso et globocellulaires formés de cellules dont le monomorphisme s'oppose aux polymorphismes granulomateux. Par contre, s'il s'agit de sarcomes à cellules polymorphes, l'histologie à elle seule est parfois impuissante à établir un diagnostic. On notera en faveur du lymphosarcome la circulation lacunaire avec cavités sanguines creusées en pleine tumeur, les atypies cellulaires, les figures de karyokinèse multiples et les vastes amas de nécrose.

2° La question de la *lymphosarcomatose* est une des plus embrouillées qui se puissent voir. Certains auteurs donnent comme indice de la malignité histologique du processus la formation de nodules lymphomateux en des points où le tissu lymphoïde ne se rencontre pas à l'état normal : toutes les leucémies et les lymphadénies aleucémiques qui peuvent donner des lymphomes au niveau du pöumon ou du foie, par exemple, devraient alors être qualifiés de lymphosarcomatose, ce qui se rapprocherait

d'ailleurs des idées de Bard, pour lequel les leucémies seraient un cancer propre du sang.

Kundrat décrit sous le nom de lymphosarcomatose une affection du système lymphatique, touchant les ganglions des différentes régions, le thymus, les points lymphatiques du tube gastro-intestinal et pouvant déterminer des ulcérations de la muqueuse stomachale et des tumeurs arrondies de l'intestin, sans toutefois donner de rétrécissements. La structure est celle du tissu lymphatique. Les métastases ont lieu, non pas embolies mais par « prolifération du tissu lymphoïde local par excitation » On doit reconnaître qu'une pareille description rapproche singulièrement la lymphosarcomatose de la lymphodénie aleucémique.

Paltauf qui a repris la question décrit sous le nom de lymphosarcomatose une affection caractérisée par un début local au niveau d'un groupe ganglionnaire, et l'envahissement consécutif de l'ensemble du système lymphatique, de la rate, du foie et des divers organes.

Il insiste sur l'envahissement par extension locale et la tendance ulcéralive.

Ces tumeurs sont constituées d'éléments plus grands que le lymphocyte normal. On y trouve des éléments du tissu médullaire, des cellules à plusieurs noyaux, et des cellules géantes. Ziégler reconnaît lui-même qu'il semble s'agir plutôt de granulomatose que de lymphosarcomatose.

Quoiqu'il en soit cette lymphosarcomatose ne s'accompagne pas de leucémie.

Il semble donc bien que les allemands ont décrit sous le nom de lymphosarcomatose, soit des granulomatoses

(et il est intéressant de noter que la description de Paltauf est antérieure au mémoire initial de Sternberg), soit des lymphadénies que seules, la tendance infiltrante et les localisations multiples sur la muqueuse du tractus gastro-intestinal séparent des aleucémies lymphoïdes.

De semblables faits sont d'ailleurs rares, et, en pratique, nous nous bornerons à exposer les caractères qui peuvent aider à différencier le lymphosarcôme de la forme localisée de la maladie de Hodgkin.

Lorsque la tumeur ganglionnaire est superficielle, le diagnostic toujours épineux reste possible. Le lymphosarcôme est une tumeur bosselée, adhérant rapidement à la peau et s'ulcérant vite, donnant précocement des signes de compression. Il n'existe pas de prurit.

On n'observe généralement rien de tel dans le granulome localisé, bien que l'ulcération se soit vu dans le cas de Bérard et Favre. Enfin on a la ressource de l'examen microscopique. De plus le lymphosarcome évolue beaucoup plus rapidement que le granulome. Celui-ci enfin complète souvent sa symptomatologie par l'apparition des hypertrophies ganglionnaires multiples, et de la grosse rate.

Lorsque la tumeur est localisée au médiastin, ce qui est fréquent dans le lymphosarcôme, et peut se voir dans le granulome malin (Obs. de Ribadeau-Dumas, obs. personnelle n° 3), l'examen histologique est impossible : cliniquement les troubles de compression sont plus marqués dans le lymphosarcome et l'évolution en est plus rapide. On a enfin la ressource de l'examen hématologique montrant l'éosinophilie dans le granulome. La fièvre conti-

nue et persistante est en faveur dans cette dernière affection.

III. — LA LYMPHADÉNIE TUBERCULEUSE

La tuberculose peut donner, au niveau des ganglions, des lésions bien différentes les unes des autres.

La forme, de beaucoup la plus fréquente, est l'adénite localisée, généralement sous-maxillaire évoluant le plus souvent vers la suppuration et la fistulation. Il s'agit là d'une forme locale, à diagnostic facile et qui ne saurait nous intéresser au point de vue clinique. Nous n'insisterons pas non plus sur la micropolyadénopathie caractérisée par de petites ganglions en grains de plomb, durs et roulant sous le doigt, pouvant être le point de départ de généralisations tuberculeuses multiples. Le diagnostic est uniquement à discuter avec la lymphadénie tuberculeuse généralisée. Anatomiquement, il s'agit de gros ganglions plus ou moins bosselés, fermes, soudés en gros paquets par de la périadénite, n'ayant le plus fréquemment aucune tendance à suppurer, mais pouvant le faire. La lymphadénie peut exister à l'état isolé (Sabrazès). L'infection lymphopoiétique peut d'ailleurs exister localisée seulement à la rate (Rendu-Widal). Enfin la lymphadénie peut se compliquer de lésions viscérales diverses : lymphadénie avec splénomégalie, avec tuberculose intestinale (Obs. n° 2), de Roque, lymphadénie avec tuberculose pulmonaire (Obs. de Weill et Lesieur, Weill et Dufourt).

Cliniquement, il s'agit de malades qui se présentent avec d'énormes masses ganglionnaires occupant tous les

carrefours ; la splénomégalie est fréquente mais peut manquer (Sabrazès et Duclion). La consistance est généralement ferme, sans tendance à la suppuration, et les publications antérieures insistent bien sur ce caractère.

Les observations du Prof. Weill montrent cependant, que même sous cette forme, la tuberculose peut donner de la caséification.

Certains caractères toutefois permettent d'orienter le diagnostic. Le prurit manque toujours et n'est signalé dans aucune des observations que nous avons pu compiler. La fièvre est souvent absente ou irrégulière défiant toute description. La maladie peut rester longtemps apyrétique. Toutefois, les observations de Duclion, le cas rapporté par Weill et Lesieur montrent que l'on peut rencontrer des courbes thermiques assez variables d'aspect. Tantôt il s'agit de fièvre du type continu ou intermittent à grandes oscillations (Weill et Lesieur) ne dépendant pas des lésions pulmonaires ; tantôt même, et plus rarement on peut voir la maladie évoluer par poussées successives et le diagnostic est alors très difficile. Weill insiste notamment sur le type inverse transitoire, qui ne se rencontre pas, nous l'avons dit dans la lymphogranulomatose ; il signale également les troubles de la thermorégulation : chez une de ses malades, la température est tombée brusquement sous l'influence d'un embarras gastrique passager pour remonter après. De telles variations aussi brusques ne se rencontrent guère au cours de la granulomatose.

L'évolution même de la maladie est généralement beaucoup plus lente que celle du granulome malin. Les cinq cas réunis par Duclion ont évolué en 3 ans $\frac{1}{2}$, 7 ans,

10 ans et 12 ans. Une durée de 5 ans est déjà exceptionnelle dans l'adénie éosinophilique prurigène. Les malades de Weill ont porté plusieurs années leurs adénopathies. Les observations de Roque font exception et montrent que la lymphadénie tuberculeuse peut être plus rapide. Il est vrai que dans les cas qu'il rapporte l'affection était apparue dans le cours d'une rougeole et d'une diphtérie qui avaient pu donner un coup de fouet à l'affection.

L'apparition de lésions pulmonaires ou viscérales vient enfin terminer le diagnostic : un granulomateux meurt rarement de tuberculose pulmonaire.

Histologiquement, la formule est assez variable. Il y a habituellement une anémie légère. La leucocytose est fréquemment absente. Il existe une leucopénie manifeste dans les cas de Roque (5.000 à 9.000 g B). Les observations de Duclicon montrent des leucocytoses variant de 5.000 à 29.000 G.B. Le cas de Courmont, Tixier et Bonnet donnait 30.000 G B., celui de Weill et Dufourt a varié de 18.500 à 30.000. Le chiffre de la leucocytose ne peut donc servir de procédé de différenciation.

La formule leucocytaire donne des résultats plus précis : il existe généralement de la lymphocytose (Duclicon, Courmont, Tixier et Bonnet, Weill et Dufourt) et la polynucléose reste presque toujours en dessous de la normale. Leucocytose très variable, formule lymphocytaire, tels sont les caractères hématologiques de la lymphadénie tuberculeuse ; ils s'opposent assez nettement, le second surtout, au syndrome hématologique de la granulomatose. La présence d'éosinophiles notamment doit

faire trancher le diagnostic en faveur de cette dernière maladie.

En dernier ressort c'est l'examen histologique et à l'inoculation du cobaye que le clinicien devra s'adresser pour établir sa conviction, qui souvent, n'aura pu être qu'orientée par les résultats de l'examen symptomatique. Sans doute, il ne faut pas s'attendre à trouver toujours ici de larges placards caséux entourés de cellules épithélioïdes et de cellules géantes type Langhans. Ce dernier aspect peut se voir, et le diagnostic est alors facile. Souvent on ne trouve pas de cellules géantes, mais il existe des points caséux (Weill et Lesieur). Enfin dans l'observation de Cordier, Lévy et Nové-Josserand tout se bornait à l'existence de nappes lymphocytaires, de cellules épithélioïdes et d'un léger degré de sclérose, sans que l'on trouve ni sur les ganglions, ni sur les lymphomes viscéreux une seule cellule de Langhans. L'aspect général était celui d'une lymphadénie aleucémique, mais l'inoculation au cobaye fut positive.

La recherche de bacilles sur les coupes devra être faite. Il ne faut pas s'attendre à les trouver dans tous les cas, même si l'on a à faire à des lésions caséuses. L'inoculation au cobaye donne des résultats beaucoup plus précis. Elle est toujours positive dans la lymphadénie tuberculeuse ; elle a été toujours négative dans tous les cas de lymphogranulomatose que nous rapportons plus loin. Courmont, Tixier et Bonnet, Weill et Lesieur, Roque font remarquer qu'il semble s'agir d'une bacille atténué car fréquemment l'inoculation donne des adénites à développement rapide mais ne tendant pas vers la suppuration.

Cette manière de voir trouve sa confirmation dans la longue durée de l'évolution clinique.

IV. — LA LYMPHADÉNIE SYPHILITIQUE

La syphilis peut donner lieu à toutes sortes d'adénopathies qui peuvent se manifester aux différents stades de la maladie. On ne doit retenir ici au point de vue du diagnostic différentiel que les lymphômes syphilitiques multiples isolés par Potier. C'est la seule manifestation où les adénopathies soient suffisamment accentuées pour simuler une lymphadénie généralisée.

Cliniquement, ces lymphômes peuvent se voir soit au cours de la syphilis tertiaire et plus rarement secondaire, et c'est le cas le plus fréquent, soit au cours de l'hérédosyphilis précoce ou même tardive (Weill). Le volume des masses ganglionnaires est rarement aussi accentué que celui des autres affections lymphadéniques. La rate peut être hypertrophiée. Cette affection évolue en général sans fièvre, avec une extrême lenteur. Il n'existe pas de prurit. Les faits de ce genre sont encore trop peu nombreux pour que l'on puisse établir la formule leucocytaire. Dans le cas très complètement étudié par Weill, il n'existait pas de leucémie, la formule sanguine était à peu près normale à part un léger degré d'éosinophilie. Enfin et surtout ce qui fait faire le diagnostic, ce sont les résultats du traitement spécifique qui amènent une fonte assez rapide des lymphomes (Weill, Nicolas, Favre et Mouriquand).

Histologiquement, ces lésions sont assez mal connues.

Le cas de Lowenbach rapporté par Ziégler présentait à l'examen un polymorphisme cellulaire assez marqué, de la sclérose et des cellules multinuclées. Dans le cas de Weill, qui avait été interprété histologiquement « lymphogranulomatose » en Allemagne, il n'existait pas de cellules de Sternberg, pas de sclérose, on ne trouvait pas d'éosinophilie. Enfin on rencontrait une cellule géante (Favre, Savy et Gardère). Théoriquement, on doit s'attendre à rencontrer ici plutôt des cellules géantes type Langhans, que des cellules de Sternberg, la syphilis prenant, comme la tuberculose, fréquemment cet aspect histologique. Néanmoins, le diagnostic est souvent très difficile comme le prouve d'ailleurs le cas de Weill, interprété par les Allemands comme un lymphogranulome, nié par les Français et dont le traitement spécifique devait démontrer la nature syphilitique.

CHAPITRE VI

NATURE DE L'AFFECTION. --- SON ETIOLOGIE

I. — S'AGIT-IL D'UNE AFFECTION DE NATURE LEUCÉMIQUE ?

Les examens hématologiques sont unanimes à éliminer cette hypothèse. Il n'y a de leucémie ni qualitative ni quantitative. On ne connaît pas de cas de transformation de lymphogranulomatose en leucémie lymphatique chronique. Il existe un cas, prouvé par l'autopsie et l'examen histologique, de leucémie aiguë greffée sur une lymphogranulomatose (Warfield et Kristjansen). Fabian a rapporté une observation de granulôme compliqué de leucémie myeloïde. L'extrême rareté de ces cas permet de penser qu'il s'agit d'une simple coïncidence.

II. — S'AGIT-IL D'UNE TUMEUR MALIGNE ?

C'est la première idée qui vient à l'esprit. En effet, cette généralisation à tout l'appareil lymphatique, l'existence de foyers métastatiques au niveau du foie et de la rate notamment, des poumons fréquemment, de n'importe

quel viscère enfin, sont en faveur de cette hypothèse. Toutefois, certaines objections s'élèvent aussitôt que l'on examine les faits d'un peu près.

Cliniquement il est rare de voir une affection néoplasique se généraliser avec une semblable rapidité et donner aussi vite de nombreuses métastases. Le lymphosarcome reste fréquemment local et donne souvent des noyaux secondaires plus rares et plus discrets. En outre, les processus cancéreux donnent rarement des modifications fébriles aussi accentuées que la lymphogranulomatose. De plus, la leucocytose sanguine et l'évolution prolongée apparentent beaucoup plus cette dernière affection à un processus inflammatoire qu'à une néoplasie maligne.

Histologiquement, il est beaucoup plus difficile de faire des différences. Ce sont surtout les grandes cellules atypiques qui ont été invoquées pour soutenir la nature sarcomateuse de l'affection.

Nulle part, comme au niveau du système lymphopoiétique, il n'est plus difficile d'établir une différenciation nette entre les inflammations chroniques et les tumeurs. Nous ne possédons pas encore actuellement d'éléments d'appréciation histologique pure permettant d'établir la démarcation entre les deux affections. Tripier insistait d'ailleurs sur cette notion que Ménétrier met admirablement en évidence dans son livre sur le cancer.

« Nous avons jusqu'ici considéré comme le critérium
« le plus sûr de la malignité des tumeurs l'expansion au
« dehors des cellules néoplasiques, leur pénétration dans
« les appareils vasculaires sanguins et lymphatiques et
« leur diffusion dans l'organisme. Dans les appareils
« hémato et lymphopoiétiques une semblable diffusion,

« une semblable migration sanguine et lymphatique ne
« comporte pas du tout la même conclusion, ou plutôt,
« c'est dans les affections purement hyperplasiques que
« nous trouvons au maximum l'envahissement du sang,
« des voies lymphatiques, la généralisation des altéra-
« tions à toutes les parties molles, ganglions, rate, et
« dans les néoplasies vraiment cancéreuses la lésion ini-
« tiale paraîtra circonscrite, réduite à un organe, à un
« segment d'organe et sa diffusion ne se fera que par
« cellules isolées tout comme les autres cancers et sans
« envahissement massif du sang comme dans les hyper-
« plasies. »

On ne doit donc pas tenir compte des généralisations pour affirmer qu'il s'agit d'une tumeur. Si l'on veut se faire une idée de la question, il faut comparer les lésions observées au cours de l'adénie éosinophile prurigène avec celles que l'on trouve dans les tumeurs des ganglions.

Ces dernières sont représentées tantôt par des sarcomes globo ou fuso-cellulaires n'offrant aucun point de ressemblance histologique avec l'affection qui nous occupe (lymphocytome typique ou atypique de Ménétrier), tantôt par « des cellules libres de grande taille à noyaux simples ou bourgeonnants situées dans les mailles lymphatiques circonscrites par un réticulum conjonctif à « travées épaissies » (définition du lymphosarcome par Dominici et Ribadeau-Dumas, lymphocytomes atypiques de Ménétrier, sarcome à cellules polymorphes). C'est surtout ce dernier aspect qui contribue à créer la confusion.

Mais dans les véritables sarcômes à cellules polymorphes, on trouve des capillaires plongés au sein de la

tumeur, des vastes placards hémorragiques et de fréquentes figures de karyokinèse. Dans le granulome malin, il existe à côté des cellules atypiques un tissu d'aspect inflammatoire indubitable qui est souvent moins net ou inexistant dans la tumeur maligne. Cet aspect inflammatoire existe d'ailleurs à l'état isolé avant l'apparition des grandes cellules de type néoplasique. Il persiste à côté d'elles. Ribadeau-Dumas et Dominici ont d'ailleurs noté, comme nous, dans leur « revision du lymphosarcome », sur des coupes se rapportant évidemment à l'adénie prurigène, des réactions diverses et simultanées : réaction phlegmasique chronique simple, réaction épithélioïde, réaction lymphadénoïde à côté d'îlots d'aspect sarcomeux. Ils concluent à la notion d'un pseudo-sarcome inflammatoire. On peut se demander avec eux, si la réaction inflammatoire est secondaire ou primitive, ou si la réaction inflammatoire et la pseudo-néoplasie suivent une marche parallèle. Ils tentent d'ailleurs à séparer des néoplasies la majorité des tumeurs désignées sous le nom de sarcomes à grandes cellules.

On doit néanmoins reconnaître que si au stade lymphomatique avec éosinophilie on n'hésite pas à dire qu'il s'agit d'un processus inflammatoire, il est beaucoup plus difficile de l'affirmer histologiquement lorsque les grandes cellules atypiques deviennent nombreuses. C'est surtout l'étude de ces stades successifs qui nous font croire qu'il s'agit d'une inflammation.

C'est enfin et surtout les données comparatives fournies par la clinique et l'histologie qui permettent de soutenir avec de sérieux arguments la nature infectieuse et non néoplasique de la maladie. Nulle part, plus qu'ici, l'asso-

ciation de l'étude clinique et de l'examen histologique, sur lequel insistait Tripier, n'est nécessaire pour pouvoir se faire une idée précise.

Néanmoins, un certain nombre d'auteurs étrangers continue à croire qu'il s'agit d'une néoplasie. Benda et Gibbons se basent sur l'ulcération de la capsule ganglionnaire par le processus granulomateux pour soutenir la nature sarcomateuse de l'affection.

Mac-Callum, Moorhead, Colly en font un lymphosarcome. Fabian et Yamasaki se rattachent à l'idée d'une affection de transition entre les lymphadénies inflammatoires et le lymphosarcome.

Levin, Bunting et Yates déclarent avoir rencontré sur les mêmes ganglions des lésions sarcomateuses et des lésions granulomateuses. Nous n'avons jamais observé pareils faits et l'on peut se demander s'il ne s'agit pas d'une erreur d'interprétation dues aux variations des lésions au cours de la lymphogranulomatose.

III. — NATURE INFECTIEUSE DE LA MALADIE

Il semble donc qu'il s'agisse d'une maladie de nature infectieuse comme le montrent d'ailleurs les signes cliniques, notamment la fièvre et certains caractères histologiques comme la dilatation vasculaire et l'évolution vers la sclérose. Trousseau admettait d'ailleurs la nature inflammatoire de son adénie et croyait à une inoculation par la bouche ou le nez, ce que semble prouver le début cervical qui est le plus fréquent. Nous passerons en revue les diverses infections qui ont été incriminées successivement.

A) *Infections banales*.— Nous n'y insisterons pas. Bard et Guillermet croyaient à la nature infectieuse de la maladie mais n'ont pu isoler les germes. On a incriminé le streptocoque (Majocchi et Piccini), le staphylocoque (Roux et Lannois, Combemale), un bacille particulier décrit par Delbet. Mais toutes ces observations sont anciennes, et il est difficile de poser rétrospectivement le diagnostic certain de *granulomatose*.

Nous avons recherché systématiquement chez nos malades l'existence d'antécédents infectieux qui auraient pu être à l'origine de la maladie (tuberculose mise à part).

Cette recherche a été négative en général. Néanmoins, dans notre observation n° 12, on trouve une pleurésie purulente trois ans avant le début des adénopathies, et dans notre cas n° 2, l'adénopathie est apparue après une piqûre au niveau du membre supérieur et a débuté par l'aisselle correspondante.

B) *Origine tuberculeuse*. — Les opinions des divers observateurs sont tellement variables à cet égard, la nature tuberculeuse de la maladie a été si souvent défendue ou niée avec tant d'acharnement qu'il est indispensable d'examiner successivement les divers arguments qui ont été donnés en faveur de l'une ou de l'autre de ces deux conceptions.

Arguments cliniques et anatomo-pathologiques. — L'étude des antécédents des malades est évidemment toujours à faire. A part Roque, qui se base en partie sur eux pour établir la nature tuberculeuse de la plupart des

lymphadénies, la majorité des auteurs ne semble pas en tirer de déductions. Nous les avons recherché systématiquement dans nos treize observations. Cette enquête a été en général négative. Cependant le malade de notre cas n° 6 avait été réformé antérieurement pour hémoptysie ; dans l'observation n° 10 on retrouve antérieurement des adénites de l'enfance et peut-être une péritonite tuberculeuse. Ce sont les seules constatations positives nettes que nous ayons pu faire.

La coexistence constatée des lésions a attiré davantage l'attention des anatomo-pathologistes. C'est sur elle que s'était basé Sternberg pour intituler son travail initial « tuberculose atypique de l'appareil lymphatique évoluant sous le masque de la pseudo-leucémie », et dans les deux tiers de ses premières observations, la coexistence de tuberculose et de lymphogranulomatose se trouvait réalisée, mais les inoculations n'ont pas été faites ; de plus, étant donné son idée directrice, il est difficile de faire actuellement la part de ce qui revient en propre à la tuberculose et de ce que doit réclamer le granulome malin.

La majorité des auteurs qui ont publié des travaux ultérieurs ne semble pas avoir été frappé par la fréquence de cette association. Néanmoins, Guggenheim, qui a pu compulser 130 observations, déclare que dans 27,6 % des cas il existe un foyer tuberculeux quelconque de l'organisme. Dans les sept autopsies que nous relatons plus loin, on ne rencontre que deux fois des lésions nettes de tuberculose coexistant avec une granulomatose : il s'agit dans les deux cas de nodules scléreux des sommets, et

l'on sait avec quelle fréquence cette lésion se rencontre sur la table d'autopsie.

Dans une troisième observation (n° 2) on trouve signalée une cavernule d'un sommet de petite dimension, mais l'examen histologique n'a pas été fait et l'existence à la base du même poumon de dilatations bronchiques, vérifiées microscopiquement, autorise à penser qu'il s'agit d'une lésion de même nature.

Dans ces deux cas, les lésions pulmonaires étaient évidemment anciennes. On peut se demander si dans les autres cas signalés la tuberculose ne s'est pas greffée sur la lymphogranulomatose, affection chronique, débilitante, comme semble le prouver l'aspect récent des lésions constatées et rapportées par les divers auteurs ; la granulie paraît être la plus fréquente de ces manifestations.

D'autre part, nous n'avons jamais rencontré sur un même ganglion des lésions mixtes de tuberculose et de granulome, comme ont eu l'occasion de le voir Sternberg et Ziégler.

Arguments histologiques. — On doit reconnaître qu'il n'y a vraiment aucun rapport entre la structure histologique de la lymphogranulomatose et celle de la lymphadénie tuberculeuse. On ne saurait comparer les cellules de Sternberg, éléments actifs se reproduisant par karyokinèse possédant des propriétés phagocytaires avec les cellules géantes tuberculeuses vouées à la destruction.

D'autre part, comme l'ont bien montré Andrewes et Fabian, les lésions sont diffuses dans le cas de granu-

lome, nodulaires ou en forme de foyer dans la lymphadénie tuberculeuse. Ce caractère histologique est d'une extrême importance et suffirait presque à lui seul à faire nier la nature tuberculeuse de la maladie de Hodgkin.

Arguments bactériologiques. — On n'a jamais rencontré le bacille de Koch sur les coupes ou les frottis de ganglions granulomateux. Par contre, Fraenkel et Much ont décrit en 1910 des bactéries d'aspect granuleux en forme de chaînette non acido-résistants prenant le gram qu'ils rencontrèrent dans un certain nombre de cas de lymphogranulomatose. Des recherches faites dans le même sens par divers histopathologistes allemands ont été tantôt positives (Hirschfeld, Diétrich, etc.), tantôt négatives (Hertz, von Müllern).

Plus récemment, on a discuté la valeur des granula de Much que cet auteur considérait comme des bacilles de Koch modifiés et atténués. La non résistance aux acides est un gros argument contre cette parenté et, dès 1913, M. P. Weill déniait toute valeur diagnostic aux formes microbiennes en question.

Arguments tirés des résultats fournis par les inoculations. — On doit finalement, et pour se faire une opinion plus nette, avoir recours à l'expérimentation. On sait, avec quelle facilité, les inoculations de produits tuberculeux déterminent chez le cobaye des lésions spécifiques. Sabrazès et Duclion, Beitzke, Gilbert et Weill ont montré qu'il existait des cas, où malgré l'absence de lésions histologiques de tuberculose sur les pièces servant aux inoculations, les résultats de ces dernières paraissaient être

positifs. On conçoit donc l'importance que peuvent avoir des inoculations négatives.

Il faut dire tout de suite que la majorité des inoculations sont négatives. Sans doute on trouve relatés un certain nombre de cas positifs (Scheel, Sticker et Lœvenstein, Franckel et Much, Meyer, Hirschfeld, Lehndorff, Brindigi et Picoli, Aschoff). La plupart des autres observateurs ont échoué dans leurs tentatives de tuberculisation du cobaye. Nous versions au débat les résultats négatifs dans six cas d'inoculations qui ont été faites par MM. Favre (Obs. 1, 2, 4, 6, 8) et Roubier (Obs. 12).

Les partisans envers et malgré tout de la nature tuberculeuse de la lymphogranulomatose expliquent les insuccès des inoculations en se rejetant sur l'atténuation du bacille, et ils citent en faveur de leur thèse les cas de Berger et Besançon, Crowder, Sailer, Lartigan qui, inoculant des ganglions histologiquement et bactériologiquement tuberculeux ont eu néanmoins des résultats négatifs.

Une pareille manière de voir ne semble pas devoir être acceptée ; la tuberculisation du cobaye est le plus souvent très facile à obtenir expérimentalement et l'immense majorité des cas d'inoculation négative constituent malgré tout une objection sérieuse à l'étiologie tuberculeuse de la maladie. De plus, il serait bien curieux qu'un bacille tuberculeux capable de donner une affection à évolution constamment mortelle soit, biologiquement, assez atténué pour ne pas transmettre la maladie à un animal aussi réceptif que le cobaye.

Néanmoins, les histologistes italiens, sous la direction de Foa et de Jemma, Fabian en Allemagne, admettent

que la tuberculose peut produire des lésions granulomateuses. Celles-ci pourraient être causées soit par la tuberculose, soit par la syphilis, soit par un germe inconnu (lymphogranulomatose cryptogénétique).

C) *Origine syphilitique de la maladie.* — La syphilis a été accusée, elle aussi, d'être la cause de la granulomatose. Comme nous venons de le dire, certains auteurs décrivent une lymphogranulome d'origine syphilitique. Nous croyons qu'il faut bien distinguer. La syphilis peut donner, soit à la période tertiaire, soit par hérédo-syphilis des hypertrophies ganglionnaires généralisées dont la structure histologique peut rappeler de loin celle du granulome malin. Le Professeur Weill a récemment rapporté un beau cas de lymphadénie chez un hérédo-syphilitique guéri par le traitement mercuriel. Le diagnostic histologique porté en Allemagne avait été celui de lymphogranulomatose. Les mêmes coupes examinées à Lyon par MM. Savy, Favre et Gardère reçurent une interprétation toute différente et le diagnostic histologique fait en Allemagne fut écarté.

On s'est rejeté sur la réaction de Wassermann pour soutenir l'origine syphilitique de la maladie et Caan a rapporté trois observations où la réaction fut positive en l'absence de tout antécédent syphilitique. Mais les recherches ultérieures ne semblent pas confirmer cette donnée. Les deux malades de Guggenheim ont eu des Wassermann négatifs. La réaction a été négative dans les quatre seuls cas où elle a été pratiquée chez nos malades (Obs. 3, 9, 10, 13). Les conclusions de Caan semblent donc prématurées. La recherche des spirochètes est pres-

que toujours négative. Seuls Præscher et White en ont observé sur leurs coupes ; mais il s'agit d'un cas de « pseudo-leucémie », sur lequel on ne peut porter avec certitude le diagnostic de granulome malin.

L'origine syphilitique semble donc pouvoir être écartée. Certes il existe des lymphadénies syphilitiques, mais elles appartiennent en propre à la syphilis. Les ressemblances histologiques sont d'ailleurs lointaines ; le polymorphisme est bien moins accentué ; les cellules de grande taille que l'on y rencontre se rapprochent davantage du type Langhans que du type Sternberg, les autres éléments cellulaires sont représentés uniquement par des lymphocytes. Seule la tendance sclérosante apparente des deux affections et c'est sur elle que se rejette Fabian pour les rapprocher et admettre en certains cas la syphilis comme agent !

D) *Rôle du bacille diphtéroïde (Corynebactérium Hodgkini)*. — Récemment, depuis les travaux des histologistes et bactériologistes américains, l'attention s'est tournée du côté d'un bacille rappelant la forme du pseudo-diphtérique mais plus polymorphe que ce dernier, renflé en massue et prenant la coloration par le gram. Ce bacille a été décrit à peu près en même temps par Billings et Rosenow, Bunting et Yates qui l'ont trouvé dans des ganglions granulomateux. Les Américains arrivent aux conclusions suivantes :

Bunting et Yates soutiennent l'identité étiologique de la maladie de Hodgkin, de la leucémie lymphatique, de la pseudo-leucémie et du lymphosarcome. Il s'agit là d'une seule et même maladie pouvant prendre des aspects cli-

niques et histologiques différents. Le début de l'affection a lieu à la suite d'une lésion inflammatoire des voies respiratoires et digestives supérieures. La lésion primitive siègerait au niveau des centres germinatifs et aboutirait à un remaniement complet de l'architecture ganglionnaire avec marche chronique et fièvre irrégulière. Les différences hématologiques n'auraient pas de valeur, la leucémie pourrait se voir, puis disparaître. Les différences histologiques seraient variables suivant l'abondance plus ou moins grande de la toxine microbienne.

Enfin, dans toutes les affections désignées ci-dessus on trouve un seul et même agent causal à type pseudo-diphthérique, le « *corynebactérium Hodgkini* », qui, par inoculation au singe, reproduit une affection lymphadénique à marche aiguë et mortelle

Billings et Rosenow arrivent aux mêmes conclusions ; ils ont de plus composé un autovaccin avec le suc de raclage des ganglions prélevés par biopsie. L'autovaccinothérapie n'a pas produit de résultats nets : ils n'ont jamais guéri leurs malades.

De tels faits, s'ils se confirment ultérieurement, aboutissent à une revision complète de toutes les lymphadénies. On ne peut néanmoins s'empêcher de remarquer que la prétendue identité de toutes les affections ganglionnaires semble reposer sur ce fait que les auteurs américains ont été induits en erreur par le polyphormisme des lésions au cours de l'évolution du granulôme malin. Il semble qu'ils n'aient eu à faire qu'à cette dernière affection sous ses différents aspects histologiques qui, suivant les cas, ont pu être interprétés diversement.

Quant au « *Corynebactérium Hodgkini* » il faut encore

s'assurer de sa spécificité. Le bacille pseudo-diphthérique peut se voir dans de multiples affections. Jorgen Schaulmann l'a rencontré dans les ganglions du lupus pernio (sarcoïdes cutanées). Favre a, tout récemment, décrit un bacille de cet aspect qu'il a trouvé en cultivant dans les milieux à œuf de Lübenau des ganglions provenant de malades atteints d'adénites subaiguës de l'âme, affection n'ayant aucun rapport avec celle qui nous occupe. Il semble donc qu'il faille pas trop se presser pour affirmer le rôle du « *Corynebacterium Hodgkini* ». Récemment Ribadeau-Dumas a d'ailleurs rencontré ce bacille sur des coupes de granulomatoses et il a été frappé de la ressemblance de cette bactérie avec des débris nucléaires inclus dans les corps cellulaires.

La question en est là ; peut-être de nouvelles recherches dirigées du côté bactériologique permettront-elles de trouver l'agent causal ou d'affirmer que c'est bien le « *Corynebacterium Hodgkini* » qui entre en jeu d'une manière spécifique.

E) *Essais de reproduction expérimentale de la maladie.*

— Les résultats de l'expérimentation dirigés de ce côté ont été presque tous négatifs. Nous mettrons à part les cas de Delbet, Roux et Lannois, qui ne concernent pas nettement l'affection qui nous occupe. Ces auteurs ont réussi des passages à l'animal, le premier chez le chien (bacille spécial), les seconds chez le lapin (staphylocoque).

Seuls, Liechstein et ultérieurement Schaeffer ont réussi à reproduire l'affection chez le cobaye. Récemment Bunting et Yastes ont pu, avec des cultures de bacilles diphthéroïde retiré de ganglions granulomateux,

reproduire la maladie chez le singe. Nous avons vu plus haut ce qu'il faut penser de leur conception.

Les cobayes inoculés par Favre, avec les ganglions ou les fragments de poumon de ses malades n'ont présenté à l'autopsie aucune hypertrophie ganglionnaire ni splénique.

CHAPITRE VII

OBSERVATIONS

(Toutes les observations que nous rapportons sont inédites, sauf l'obs. n° 14).

OBSERVATION n° 1 (due à l'obligeance de M. Favre, médecin des hôpitaux).

G... Louis, 35 ans, entré à l'Hôtel-Dieu, service de M. Pic, le 12 mars 1919, décédé le 25 octobre 1919.

Rapatrié d'Allemagne, entre avec le diagnostic : douleurs rhumatismales et adénites cervicales et axillaires. Aucun antécédent bacillaire du côté de ses ascendants et de ses collatéraux. Marié, sa femme et son unique enfant vont bien.

Rougeole dans l'enfance ; vers 4 ou 5 ans, apparition d'une hernie, suivie d'un début de péritonite ayant nécessité un séjour à la Charité. Nie toute spécificité.

Prisonnier depuis mai 1918 ; c'est il y a cinq mois, donc vers novembre 1918, que sont apparus les premiers ganglions ; ils siégeaient dans la région sous-maxillaire gauche. Ce gonflement ganglionnaire a augmenté et depuis un mois est apparue une tuméfaction axillaire gauche.

Rapatrié fin janvier 1919, il vient en permission à Lyon où il est pris de douleurs dans la cuisse gauche. Il se fait hospitaliser.

A l'examen : Tuméfaction de l'angle gauche du maxillaire inférieur ; engorgement ganglionnaire étendu de la nuque, des régions sus-claviculaires. Les ganglions ne semblent adhérer ni à la peau ni aux plans profonds.

Aux poumons, on note en arrière, au sommet droit, une respiration emphysémateuse avec retentissement de la toux.

Le reste de l'examen est négatif. La rate n'est pas hypertrophiée. Tension = 17/10,5 (Pâchon).

Il est toutefois à noter que le malade présente un prurit très intense, déjà ancien, qui le gêne réellement.

18 avril 1919. — La température qui était normale à l'entrée est devenue irrégulière depuis une dizaine de jours. Le prurit persiste. On note à l'examen du sang une éosinophilie légère. En outre, le malade se plaint de douleurs abdominales avec irradiations lombaires ; ces douleurs surviennent habituellement vers 18 heures et s'accompagnent de vomissements.

A l'examen, la région lombaire droite est douloureuse. La rate n'est pas perçue à la main, mais donne cinq travers de doigts de matité.

A la radioscopie, on note une ombre ganglionnaire médiastinale nette.

1^{er} mai 1919. — La température est normale depuis le 20 avril, les crises ont cessé, l'état général s'est amélioré, mais le malade se plaint de prurit plantaire.

19 juillet 1919. — Depuis le 1^{er} mai, température très irrégulière avec épisodes aigus vespéraux séparés par plusieurs jours de température normale. Apparition d'un paquet ganglionnaire douloureux dans le pli inguinal gauche. Depuis quelques jours œdème scrotal et météorisme abdominal. Le prurit persiste très violent au niveau des membres inférieurs et des pieds où se voient des papules excoriacées. Œdème du dos des pieds.

15 août 1919. — Température avec oscillations de plus de 1 degré entre le 1^{er} et le 15 août ; le prurit diminue un peu et le malade qui était obligé de dormir les pieds hors du lit et saupoudrés de talc ne ressent plus ces démangeaisons locales. Il présente des œdèmes des membres inférieurs, du scrotum et de la verge assez variables d'un jour à l'autre.

Le traitement par injections de cacodylate en juin et de cytosérum en juillet n'a donné aucun résultat. On lui a fait de plus en juillet un traitement radiothérapique (une irradiation sur les ganglions iliaques, une autre sur les ganglions cervicaux).

23 septembre 1920. — Le malade est revu complètement. On note :

Pas d'amaigrissement, pas de toux, température irrégulière ;

Rétrocession des ganglions cervicaux sous l'influence de la radiothérapie ; les ganglions axillaires et inguinaux n'ont pas augmenté ; la rate donne une matité de quatre travers de doigts ;

Œdème accentué surtout au niveau des bourses, semblant diminuer depuis la radiothérapie ;

Persistance de quelques crises douloureuses abdominales, prenant parfois un caractère fulgurant ; l'examen du système nerveux est négatif ;

Pigmentation de la peau sous l'influence de la radiothérapie ; l'aspect des téguments est celui d'un addisonien ; raie blanche très durable ;

Aux poumons, submatité des bases avec râles nombreux, humides dans les grandes secousses de toux.

16 octobre 1920. — La température est toujours irrégulière, défiant toute description. L'adénopathie inguinale a diminué sans disparaître sous l'influence de la radiothérapie. Aujourd'hui, œdème dur, élastique, des membres inférieurs et des bourses. Le malade tousse et crache depuis quelque temps. A l'auscultation, râles ronflants de bronchite et respiration rude à timbre bronchique au sommet gauche en avant. On suspend la radiothérapie qui s'accompagnait très rapidement d'œdème. *Pas de bacilles de Koch dans les crachats.* Le prurit reparait de temps en temps. L'abdomen est très météorisé et tendu.

24 octobre 1919. — Le malade est très oppressé. L'auscultation ne révèle que des sibilances et des râles ronflants ; on n'entend nulle part de râles fins.

Abdomen toujours très tendu à paroi œdématiée. Œdème des membres inférieurs et du scrotum. Depuis ce matin,

œdème du membre supérieur droit ; par contre, l'œdème du membre supérieur gauche qui existait depuis quelques jours a disparu.

Les ganglions n'ont pas augmenté de volume, ils sont remarquablement durs au niveau du cou.

Le malade n'a jamais eu ni sucre ni albumine ; il meurt sans phénomènes nouveaux le 25 octobre 1919).

Examens de laboratoire

3 avril 1919. — Séro diagnostic bacillaire positif.

Examens hématologiques

1° 15 mars. — G R = 5 millions ; G B = 25.000.

Lymphocytes = 12 ;

Moyens monos = 6,62 ;

Grand monos = 1 ;

Myélocytes = 0,99 ;

Poly. neutrophiles = 73,10 ;

Poly. basophiles = 0,3 ;

Poly. éosinophiles = 2,66 ;

Transition = 3,33 ;

2° 28 avril 1919.

Poly. neutrophiles = 79,5 ;

Poly. éosinophiles = 2,5 ;

Lymphocytes = 13,5 ;

Grandes monos = 4,5.

3° août 1919.

Poly. neutro = 82 ;

Poly. éosino. = 6 ;

Poly. basoph. = 2 ;

Lymphocytes = 2 ;

Grands monos = 3 ;

Moyens monos = 5.

Inoculations au cobaye

1° Inoculation du ganglion retiré par biopsie à 2 cobayes.

A l'autopsie du 1^{er} on trouve trace de l'inoculation primitive sous forme d'un foyer à parois nécrotiques. On ne note aucun ganglion ni inguinal ni lombaire ni péri trachéal. La rate est normale. Aspect pâle et gras du foie (le professeur Courmont a affirmé l'absence certaine de toute tuberculose).

Le deuxième cobaye a succombé peu après l'autopsie du premier. L'animal maigrissait, ne mangeait plus. L'autopsie faite avec le plus grand soin a montré l'absence totale de toute adénopathie si minime soit-elle. On note toutefois que le foie est gros, pâle, d'aspect mastic. Tous les autres organes sont normaux.

On a fait une émulsion de foie dans du sérum physiologique. Ce mélange a été inoculé à un troisième cobaye, qui a maigri et est mort quelques jours après : à l'autopsie absence complète de ganglions, mais le foie est volumineux, d'aspect gras et mastic comme dans les cas précédents. On n'a pas pu procéder à de nouveaux passages en série. Il semble que chez le troisième animal la durée de l'infection ait été diminuée et que le virus (?) ait acquis par passage une plus grande virulence.

2^o Inoculation de fragments de poumon et de ganglions retirés à l'autopsie le 26 octobre 1919. Quatre cobayes ont été inoculés.

Le premier cobaye, très petit et maigre, est mort rapidement avec une ulcération infectée au point d'inoculation. Les trois autres animaux sont morts les 8, 10 et 11 novembre. On ne note aucune lésion viscérale appréciable, mais au niveau du point d'inoculation, des ulcères putrilagineux gangréneux paraissant dûs à des contaminations et ayant entraîné la mort.

Autopsie le 26 octobre 1920

Cadavre non émacié ; masses musculaires conservées. Liquide séro-purulent blanchâtre couleur petit-lait dans les deux plèvres et dans l'abdomen ($\frac{3}{4}$ de litre). Eviscération difficile par suite d'adhérences de toute la masse viscérale abdominale au niveau de l'insertion mésentérique ; épaississement du tissu cellulaire pré-vertébral.

Les poumons sont bourrés de nodules de dimensions variables de celle d'un pois à celle d'une noisette, irrégulièrement

répartis. La coupe de ces nodules est blanc jaunâtre ; ils sont saillants, non ramollis, mais au contraire extrêmement durs. Infiltration cohérente au niveau de la languette inférieure des deux poumons.

On note quelques ganglions anthracosiques intertrachéo-bronchiques.

On ne trouve nulle part trace de lésions tuberculeuses ni dans les ganglions ni au niveau des poumons.

Le cœur et les reins sont sains.

Le foie présente quelques nodules lenticulaires rares, sous capsulaires, situées à la face inférieure du foie, dans la région du col de la vésicule.

La rate est très grosse (950 gr.) ; elle présente de nombreux nodules sous-capsulaires. A la coupe, on constate qu'elle est farcie de nodules jaunâtres et fermes, de dimension variables (lentille, gros pois) enchâssés dans un parenchyme rouge et ferme.

Surrénales normales ; on trouve toutefois à la coupe de la surrénale droite quelques nodules jaunâtres circonscrits.

Dans la cavité abdominale se trouve une énorme masse de 1200 gr. formé de ganglions agglomérés, durs, non caséux. Cette masse englobe l'aorte abdominale et enserre l'intestin qui ne présente aucune lésion propre.

Examens histologiques

Ganglion prélevé par biopsie. — Ce qui frappe immédiatement c'est l'extrême polymorphisme cellulaire et la disparition de l'architecture normale sauf en quelques points où l'on retrouve des voies lymphatiques. Il faut noter le plus l'existence d'une périadénite fibreuse soudant le ganglion aux ganglions voisins.

La capsule est très épaissie ; de la périphérie part un coin de sclérose s'enfonçant assez profondément et d'où émanent des prolongements conjonctifs épais. Il existe manifestement de la sclérose et de l'épaississement de la trame conjonctive.

Le parenchyme ganglionnaire a été étudié à l'aide de l'hématéine-éosine très poussée ; il se montre colonisé par des éléments cellulaires très polymorphes, et l'on ne retrouve que quelques nappes formées uniquement de lymphocytes.

Ce qui frappe tout d'abord c'est l'abondance extrême au sein de ce parenchyme de cellules éosinophiles. Cette éosinophilie est plus marquée sur certains champs microscopiques qui présentent alors un aspect piqueté rouge ; en d'autres points l'éosinophilie est plus discrète mais toujours intense. Il faut noter, en outre, l'existence de très nombreux polynucléaires neutrophiles et d'abondants plasmazellen.

Dans le parenchyme apparaissent également des éléments volumineux, à noyaux bourgeonnants et disséminés comme au hasard au sein des tissus. Ils sont cependant particulièrement nombreux en certains points. Ces cellules sont beaucoup plus volumineuses que les lymphocytes ; leur noyau tend au moins pour certaines d'entre elles à prendre un aspect lobé qui est réalisé au maximum par quelques éléments qui prennent alors un aspect nettement néoplasique. Certaines de ces grosses cellules ressemblent en effet aux éléments observés dans les tumeurs conjonctives et notamment aux myéloplaxes.

Ajoutons enfin que le ganglion présente des zones de nécrose, et des foyers où les polynucléaires sont particulièrement abondants. On ne trouve cependant jamais l'aspect net de points de suppuration.

Les vaisseaux sont dilatés et certains présentent des lésions d'endo-périartérite. Nulle part on ne voit de circulation lacunaire. La vascularisation est très active.

L'étude à l'immersion ne présente pas de nouveaux détails essentiels à noter. Les cellules éosinophiles ont tous les caractères des cellules polynucléées. Les éléments atypiques ne diffèrent pas de ceux que l'on rencontre habituellement dans cette variété d'affection ganglionnaire. Un bon nombre de ces cellules présente des phénomènes de dégénérescence : coloration vive par l'éosine et teinte brique.

Ce qui est très sensible au fort grossissement, c'est le polymorphisme des lésions : on voit alterner des zones d'infiltration lymphoplasmatiques et éosinophiles et des plages où le parenchyme ganglionnaire est occupé presque en entier par les cellules très anormales déjà signalées. L'impression est que les lésions sont en pleine activité et que ce ganglion représente un stade où coexistent des parties égales si

l'on peut s'exprimer ainsi, les lésions inflammatoires et les lésions très atypiques dues à la présence des grandes cellules d'aspect néoplasiques.

En somme, ganglion atteint des lésions typiques de l'adénie éosinophile prurigène : éosinophilie et polymorphisme cellulaire.

Ganglion prélevé à l'autopsie. — L'organe présente des modifications considérables ; la capsule est épaissie ; le parenchyme a pris un aspect métatypique, il est impossible de reconnaître la structure ganglionnaire.

Les cellules de Sternberg sont en nombre considérable, les unes petites, les autres très grandes ; certaines présentent des signes de division directe. Entre les plages cellulaires se voient de vastes zones où le tissu est en voie de nécrose. Au centre de ces amas se trouvent en grand nombre des débris nucléaires qui appartiennent surtout à des polynucléaires. Ces vastes zones de dégénérescence peuvent trouver une explication dans la constatation de lésions vasculaires intenses caractérisées par des thromboses des gros vaisseaux dont la lumière est pénétrée par des bourgeons de tissu granulomateux. Il y a là un effondrement vasculaire avec véritable bourgeonnement néoplasique des parois analogues à ceux que l'on observe dans les lymphosarcomes. L'éosinophilie est presque absente et à peu près localisée sous la capsule.

Le ganglion a pris un aspect franchement néoplasique.

Poumons : Cinq fragments ont été prélevés et examinés. Dans tous, les lésions sont à peu près identiques au point de vue topographique.

A un faible grossissement on voit les nappes ou nodules plus foncées séparées les uns des autres par des travées fibreuses et par des portions de parenchyme plus ou moins engouées.

Les nodules granulomateux sont de tailles très diverses ; ils se continuent insensiblement avec les portions avoisinantes, dont nous étudierons plus loin les modifications. Leur constitution est très polymorphe. On y voit des cellules type Sternberg en grande abondance avec toutes leurs caractéris-

tiques ; des éléments leucocytaires : lymphocytes, mais surtout polynucléaires neutrophiles en grand nombre ; les éosinophiles sont assez abondants sur certains foyers, complètement absents sur d'autres ; ils n'ont aucune systématisation nette ni autour des vaisseaux ni à la périphérie des masses nécrosées. Ils ont tantôt deux noyaux, tantôt un noyau unique excentrique. Les plasmazellen sont constants au niveau de tous les nodules. Certains foyers sont presque uniquement formés de cellules de Sternberg, et on a tout à fait l'aspect d'une tumeur sarcomateuse. Mais à côté se voient des nodules très polymorphes qui donnent au contraire l'impression d'une inflammation.

Au sein de ces nappes se voient des amas de nécrose, teintés en rose, se continuant insensiblement avec les tissus voisins.

Ces foyers granulomateux sont répartis sans systématisation au sein du parenchyme pulmonaire, et ne sont nullement encerclés par des anneaux conjonctifs. Les alvéoles les plus voisines présentent des lésions diverses. Certaines présentent un engouement net qui s'étend parfois assez loin : c'est la lésion la plus fréquente. Mais on peut voir à la périphérie de certains nodules, des alvéoles à épithélium cubique en très petit nombre et des alvéoles présentant des lésions hyperplasiques : cavités remplies par un bouchon conjonctif vascularisé. Ce dernier aspect est extrêmement rare. Ces deux ordres de lésions semblent déterminés par l'irritation chronique due aux foyers granulomateux.

Toute l'étendue des préparations est parcourue par des tractus conjonctifs. Il y a donc une intrication nette entre les foyers de lésions d'engouement, de sclérose et parfois d'enphysème.

Les vaisseaux sont très dilatés, gorgés de sang ; ils ont partout une paroi propre, limitée par un endothélium. En un seul point nous avons vu un vaisseau perforé par la néoformation pathologique.

Les bronches sont en général respectées par le processus, sauf l'une d'elle dont la paroi a été effondrée par le tissu granulomateux.

Foie. — Nous avons examiné deux fragments qui ont été

prélevés sous la capsule que l'on peut reconnaître à la périphérie.

A un faible grossissement, on voit le parenchyme hépatique semé d'un certain nombre de foyers granulomateux. La coupe comprend en outre un gros espace porte avec des canaux biliaires.

Le parenchyme est par endroits normal ; on note toutefois une dilatation marquée des capillaires intralobulaires sur tout leur trajet. Il existe notamment une grosse congestion au voisinage des foyers granulomateux ; ceux-ci sont semés comme au hasard dans le parenchyme. Ils ne semblent avoir aucune systématisation. L'un d'eux est situé à côté d'un espace de Kiernan qu'il n'envahit pas d'ailleurs. Un autre se trouve placé à côté d'une veine sus-hépatique.

A un fort grossissement, on se rend compte qu'il n'existe aucune limite conjonctive à la périphérie des nodules. Ceux-ci sont au contact même des travées hépatiques qu'ils refoulent et qui s'étalent à leur surface. La limite est néanmoins assez nette.

La constitution des nodules est remarquable par son polymorphisme cellulaire. Nous n'insisterons pas sur les divers éléments : cellules de Sternberg, leucocytes, plasmazellen, cellules conjonctives. Les éosinophiles existent en petit nombre et semblent surtout disposées en couronne à la périphérie des nodules au voisinage des cellules hépatiques. Ces dernières, nous a-t-il semblé, n'ont aucune tendance à se transformer en grandes cellules.

Surrénales. — Nous avons examiné deux fragments comprenant toute l'épaisseur des surrénales et de leur adventice.

A un faible grossissement on se rend compte qu'il existe une énorme dilatation des capillaires adventitiels gorgés de sang. Il faut noter en outre la présence sur l'une des coupes d'un petit foyer granulomateux de l'adventice et sur l'autre fragment de plusieurs foyers également situés sur l'adventice mais de dimensions beaucoup plus grandes.

Le parenchyme surrénalien lui-même n'est pas atteint par l'infiltration granulomateuse ; mais on note sur les coupes l'existence d'une énorme dilatation des capillaires de toute la

zone corticale, la vascularisation de la substance médullaire restant normale.

La constitution des foyers granulomateux est semblable à ce que l'on observe au niveau du poumon et du foie : pas d'anneau conjonctif net, tissu formé de grandes cellules type Sternberg et de cellules conjonctives, quelques polynucléaires, pas d'éosinophiles.

Rate. — On constate à un faible grossissement l'existence de plusieurs nodules granulomateux séparés par des portions de parenchyme splénique sain. La constitution de ces foyers de granulome est identique à celles des autres foyers métastatiques.

OBSERVATION n° 2 (due à l'obligeance de MM. Mollard et Favre, médecins des hôpitaux).

M.. Pierre, 42 ans, Hôpital Saint-Pothin, salle Saint-Pierre, entrée avril 1913, décès le 5 décembre 1913.

Rien à signaler dans ses antécédents héréditaires. A eu 10 enfants dont 7 sont bien portants. Les trois autres sont morts l'un d'entérite, un autre de broncho-pneumonie, un troisième d'affection inconnue.

Personnellement s'est toujours bien porté.

Il y a un an, le malade s'aperçut qu'il avait quelques ganglions dans les régions inguinales. En même temps apparaissait un prurit intense et prolongé gênant vraiment le malade.

En mars 1913, à la suite d'une piqûre de l'avant-bras droit, apparition dans l'aisselle du même côté d'une petite tumeur qui grossit peu à peu au point d'atteindre le volume d'une petite orange et qui a tous les caractères d'une adénite bacillaire. Les ganglions inguinaux bilatéraux persistent.

Aux poumons. — Craquements au sommet droit. Depuis 8 mois le malade a maigri de 8 à 10 kilogr.

14 août 1913. — Ablation des ganglions de l'aisselle droite. Macroscopiquement aucun de ces ganglions n'a subi de fonte caséeuse.

Le malade part le 3 septembre avec un bon état général. Il persiste quelques petits ganglions dans l'aisselle gauche. Léger œdème du bras droit dû à la ligature de la veine axillaire au cours de l'ablation des ganglions. Le malade a présenté pendant tout son séjour une température de 38° à 39° avec différence de un degré entre celle du matin et celle du soir.

Le malade revient le 2 décembre 1913.

Il a fait en octobre une pleurésie droite qui a été ponctionnée par M. Favre.

A son entrée, il est très amaigri et affaibli, il est dyspnéique. En outre, il est constamment sujet à des crises d'épilepsie jacksonienne atteignant le membre supérieur qui se met en flexion, et le membre inférieur droit qui est cependant moins contracturé, déviation de la tête à droite. Les crises sont subitantes et soulagées seulement par la morphine, le malade meurt trois jours après son entrée avec une température à 40°9.

La courbe thermique se rapproche du type continu à grandes oscillations.

Autopsie. — En enlevant le cervelet on arrache son extrémité droite qui est adhérente à une petite tumeur faisant corps avec la dure-mère. Hémisphère gauche indemne. Bulbe et cervelet indemnes. Hémisphère droit sain. On note cependant une petite tumeur développée au niveau de la pointe du lobe occipital. On trouve là, sur la face externe, une tumeur correspondant à la circonvolution moyenne, s'étendant jusqu'au bord postérieur, des dimensions d'une noix, d'aspect lardacé avec une masse centrale rougeâtre, faisant corps avec la substance corticale qui, à cet endroit semble ramollie.

Le poumon gauche présente au sommet un nodule fibro-caséeux ancien.

Le lobe supérieur droit tout entier et la partie sus-jacente du lobe moyen sont transformés en un bloc marbré dans lequel on voit encore quelques tubes bronchiques entourés d'une petite zone lardacée blanchâtre. Teinte multicolore de toute cette masse.

Plèvre droite très épaissie et lardacée ; 1 litre $\frac{1}{2}$ d'épanchement citrin à droite.

Ganglions péribronchiques anthracosiques infiltrés d'une substance blanchâtre mais non caséeux.

Rien au cœur.

Rein unique en fer à cheval, offrant dans la substance pyramidale des nodules translucides de la taille d'une lentille.

Foie. — Infiltré de nodules blanchâtres.

Rate dure, présentant à la coupe un grand nombre de nodules blanchâtres, semblables à ceux du foie, paraissant formés de la confluence d'une grande quantité de petits noyaux. Aucun de ces nodules n'a un aspect caséeux.

Rien aux testicules.

Autour de la cicatrice de la plaie axillaire, se sont développés des nodules lenticulaires de teinte rosée au nombre de 10 à 15.

Inoculations au cobaye

14 août 1913. — Inoculation des ganglions retirés par biopsie. L'inoculation a été absolument négative.

6 décembre 1913. — Inoculation d'un fragment de l'infiltration massive du poumon droit. On trouve à l'autopsie de l'animal un chancre au niveau du point d'inoculation et un petit nodule splénique dur, fibreux et quelques ganglions trachéo-bronchiques un peu tuméfiés mais non caséeux.

On a fait des frottis colorés au Ziehl avec un fragment de rate et avec la sérosité exsudée du chancre : pas de bacilles de Koch.

Examens histologiques

1^o Ganglion axillaire prélevé par biopsie.

A un faible grossissement, on note un épaississement marqué de la capsule, une dilatation vasculaire surtout sous-capsulaire, de petites zones de nécroses et une sclérose parenchymenteuse discrète.

A un fort grossissement, on peut étudier la cytologie du ganglion. Ce qui frappe avant tout c'est l'abondance énorme des éosinophiles. On les trouve répartis dans tout le paren-

chyme mais notamment sous la capsule ; dans les portions médullaires ils se trouvent disséminés, parfois en nids qui ne semblent avoir aucune systématisation : ils ne sont en effet ni périvasculaires ni périnécrotiques. La plupart de ces éosinophiles ont deux noyaux et ressemblent à ceux du sang circulant, quelques-uns ont un seul noyau placé excentriquement et ressemblent à des plasmazellen devenus éosinophiles.

Nous n'avons trouvé que peu de polynucléaires neutrophiles : ces lymphocytes sont par contre assez abondants. Il existe enfin d'assez nombreux plasmazellen surtout autour des vaisseaux.

Les cellules atypiques sont là en petit nombre, elles sont généralement d'assez petite taille, encore qu'elles tranchent nettement par leur grandeur au milieu des autres éléments. Pour la plupart mononucléées, elles ne présentent qu'exceptionnellement un noyau muriforme ou échancré. Nous n'avons pas trouvé de figures de transition entre les cellules conjonctives et les éléments atypiques.

Les vaisseaux sont dilatés, les petits capillaires réduits à l'endothélium. Il n'y a pas de lacunes vasculaires.

En somme, ganglion avec forte réaction éosinophile et faible tendance sclérosante ; lésion en pleine activité.

2^e Ganglion axillaire prélevé à l'autopsie. — L'aspect a considérablement changé.

On note à un faible grossissement un épaississement intense de la capsule, une grosse dilatation vasculaire et des zones de nécrose étendues.

Les éléments qui occupent le parenchyme ganglionnaire sont beaucoup moins polymorphe. Il n'y a plus d'éosinophilie et la préparation est presque uniquement composée de grandes cellules du type Sternberg très variées de taille avec des éléments de dimension considérable multinucléés. On observe de nombreuses figures de dégénérescence et quelques aspects de division directe. La sclérose est sensiblement plus marquée que sur la pièce précédemment décrite.

L'aspect général est celui d'une tumeur métatypique ganglionnaire.

Foie. — À un faible grossissement on se rend compte que le fragment examiné ne comprend que quelques lobules hépa-

tiques et que la plus grande partie de l'étendue de la coupe est constituée par du tissu granulomateux disposé en nappe diffuse à la périphérie de laquelle on retrouve quelques petits foyers nodulaires séparés de la masse principale par des travées de tissu hépatique normal.

Les lobules qui persistent sont tantôt intacts, tantôt dissociés par le granulome. A part un certain degré de congestion ils ne présentent comme modifications pathologiques qu'une surcharge adipeuse marquée de quelques cellules.

Les foyers granulomateux sont assez nettement séparés du parenchyme hépatique sans toutefois qu'il existe une barrière conjonctive. Ils sont constitués cytologiquement par des cellules conjonctives, des cellules de Sternberg généralement d'assez petite taille (quelques-unes plus grandes et multinucléées) des lymphocytes et quelques polynucléaires. Nous n'avons pas trouvé d'éosinophiles. On ne saisit pas de transformations des cellules hépatiques en cellules de Sternberg.

Rein. — Le rein ne présente comme lésion qu'une dilatation des capillaires de la zone médullaire. Pas de foyer granulomateux.

Poumon. — Presque toute la préparation est formée par une nappe de tissu granulomateux au sein de laquelle on retrouve parfois des alvéoles emphysémateux et d'autres dans lesquels le processus pathologique se moule en quelque sorte.

On trouve en outre du cartilage bronchique à contour net, au contact même de la nappe de granulome, qui ne semble pas l'attaquer et quelques néoproductions cubiques au sein même du tissu pathologique. Ce dernier est formé de cellules conjonctives, de lymphocytes et surtout de cellules de Sternberg extrêmement abondantes de taille diverse et dont certains éléments de dimensions très élevées tranchent nettement au milieu des autres.

Il existe une grosse dilatation vasculaire, sans périartérite.

Rate. — Quelques grandes cellules à l'une des extrémités de l'une des préparations.

Cervelet. — Masse nécrosée au sein de laquelle on retrouve encore quelques éléments cellulaires. A la périphérie se trouve un amas de cellules de Sternberg de taille moyenne avec quelques éléments plus grands.

Ces cellules sont de beaucoup prédominantes sur tous les autres éléments, qui ne sont représentés que par quelques polynucléaires neutrophiles. L'aspect général rappellerait tout à fait celui d'un sarcome si l'on n'avait pas en main les autres préparations.

Cerveau. — On retrouve la structure normale du cerveau sur un des points de la préparation avec une forte congestion vasculaire et une exsudation marquée de globules blancs péri-capillaires.

Le reste de la coupe est formée par une nappe absolument semblable à la précédente.

Nodules dermiques. — Nous avons examiné deux nodules développés au niveau du derme. Ils se présentent tous deux sous un aspect identique. Au-dessous d'un épithélium absolument normal, sans hyperplasie, se voit un derme peu modifié. Dans ce dernier tissu, tout autour des nombreuses glandes sudoripares, existe une exsudation leucocytaire discrète non confluyente. Les éléments constitutifs sont uniquement des lymphocytes. Il n'existe ni polynucléaires, ni éosinophiles, ni cellules de Sternberg. Cette réaction est d'ailleurs minime ; on n'observe aucune tendance à la suppuration, aucune confluence des éléments exsudés. Il ne s'agit certainement pas d'un foyer granulomateux.

OBSERVATION n° 3 (due à l'obligeance de MM. Mollard et Favre, médecin des hôpitaux).

M... Achille, 37 ans, entré le 14 juin 1913, décédé le 24 mars 1914.

Vient à l'hôpital pour pleurésie droite, datant de trois mois. Un frère mort tuberculeux ; rien d'autre à signaler dans ses antécédents héréditaires.

Personnellement, syphilis à 19 ans, traitée seulement par

des bains locaux de sublimé et un peu d'iode intermit-
tent.

Il y a 4 mois, hémoptysie légère durant plusieurs jours avec point de côté droit. L'épanchement apparut le 20 mars. Depuis cette époque, toux abondante, persistance d'une température vespérale à 38°5. Expectoration séropurulente. Le malade n'a perdu que deux kilogrammes en 4 mois.

A l'examen. — Malade peu amaigri.

Aux poumons. — Craquements inconstants inspiratoires au niveau du sommet gauche.

A droite, matité sur toute la hauteur en arrière, abolition des vibrations dans la moitié inférieure seulement ; à l'auscultation la base est totalement obscure sans autres signes, on trouve un souffle expiratoire aigre au niveau de la pointe de l'omoplate ; au sommet respiration normale avec quelques craquements très discrets. Il n'existe à la base ni œgophonie vraie ni pectoriloquie aphone.

Le reste de l'examen est entièrement négatif. Il faut cependant noter des déformations hippocratiques des doigts.

Ponction exploratrice : on a l'impression qu'il n'existe qu'une mince lame de liquide. Ce dernier est citrin et présente une réaction lymphocytaire.

15 août 1913. — Le malade a présenté pendant tout son séjour une courbe thermique à grandes oscillations : maxima vespéraux au voisinage de 39°. Température matinale à 38°.

Les signes n'ont pas changé ; une deuxième ponction exploratrice a ramené une faible quantité de liquide citrin.

Le malade demande à partir.

25 novembre 1913. — Le malade revient de plus en plus essoufflé et présentant de violentes douleurs dans le côté droit et entre les deux épaules.

On note les mêmes signes pulmonaires que précédemment. L'hémithorax droit est moins développé que le gauche et se mobilise sensiblement moins pendant la respiration.

On fait le 26 novembre 1913 une ponction exploratrice dans le neuvième espace intercostal droit. On a l'impression que l'aiguille pénètre dans un tissu dur et on ne retire pas de liquide tout d'abord mais en retirant l'aiguille tout en pratiquant le vide on obtient, au moment de sortir de la cavité

thoracique quelques gouttes d'un liquide séro-sanguin. L'examen cytologique montre que l'on a retiré du sang.

8 janvier 1913. — Les signes persistent sans modifications. On fait aujourd'hui une ponction exploratrice dans le septième espace sur la ligne axillaire : résultat négatif. Deuxième ponction dans le troisième espace en avant : résultat négatif.

Troisième ponction dans le neuvième espace sous la pointe de l'omoplate : liquide spumeux à 4 centimètres de la paroi thoracique ; plus profondément on ne retire rien.

Le malade signale aujourd'hui que, depuis quelque temps (10 mois environ) il présente un prurit qui ne fait qu'augmenter, portant surtout sur les membres. L'aspect est celui d'un prurigo excorié. Il n'y a pas de nodosités dermiques.

On découvre aujourd'hui un gros ganglion derrière le sternocleidomastoïdien droit et quelques autres dans l'aisselle droite et au niveau des aînes.

24 février 1913. — Augmentation des tuméfactions ganglionnaires. Il est apparu depuis quelques jours un œdème thoracique s'étendant jusqu'au mamelon avec varicosités. Le membre supérieur et la face du côté droit sont également œdématisés. Il est à noter que le malade se couche de préférence sur le côté droit.

12 mars 1913. — Persistance des signes physiques, augmentation de l'œdème avec grosse dilatation des veines sous-cutanées. On fait aujourd'hui une ponction exploratrice audessous de l'angle de l'omoplate ; on a la sensation de traverser une coque dure ; on retire avec difficulté à 6 cm. de profondeur, 3 à 4 cent. cube de liquide citrin qui se coagule immédiatement et ne peut être examiné histologiquement.

3 janvier 1914. — Persistance des signes physiques. Il est toutefois à noter que les craquements signalés aux sommets semblent aujourd'hui être superficiels et d'origine pleurale.

23 mars 1914. — Le malade veut partir. Pendant tout son séjour, température irrégulière avec oscillations de un degré. L'expectoration a toujours été uniquement muqueuse.

Le malade, qui était sans domicile et était sorti volontairement, est mort 24 heures après et n'a pas été autopsié.

La courbe thermique observée est du type continu à grandes oscillations.

Recherches diverses.— 1° Wassermann négatif le 1^{er} décembre 1913 ;

2° La recherche des bacilles de Koch dans les crachats a été pratiquée à deux reprises, le 26 juillet et le 2 décembre 1913 : elle a été les deux fois négative.

3° *Examen hématologique.*

Poly. neutrophiles, 81 % ;

Poly. éosinophiles, 5 % ;

Lympho. et grands mono, 14 %.

Il n'existe pas de leucémie.

4° Un examen laryngoscopique a fait porter le diagnostic d'infiltration tuberculeuse des deux aryténoïdes avec ulcération bourgeonnante de la corde vocale gauche ;

5° L'examen radioscopique montre une masse opaque occupant la moitié inférieure du poumon droit. Sommet légèrement voilé.

Note du D^r Favre. — Ce malade a été longtemps considéré comme tuberculeux, mais certaines particularités cliniques comme l'absence de bacilles de Koch, les signes d'auscultation avaient fait écarter le diagnostic de tuberculose et porter celui de néoplasme du poumon.

Si l'on considère cependant la courbe thermique prolongée du malade, l'existence d'un prurit violent et d'adénopathies anciennes, on doit songer à la possibilité d'une adénie éosinophilique prurigène que vient encore confirmer l'hématologie : pas de leucémie, polynucléose énorme, éosinophilie marquée.

Il semble que l'on peut admettre qu'il s'est agi d'une adénie éosinophilique prurigène avec infiltration massive du poumon, comme cela s'est déjà vu.

OBSERVATION n° 4 (due à l'obligeance de M. le D^r Favre, médecin des hôpitaux.

P... Claude, 41 ans, 21 août 1913 — 7 septembre 1913.

Aucun antécédent infectieux ou tuberculeux à signaler. Le début de l'adénopathie a eu lieu il y a un mois et s'est fait par la région cervicale. Depuis 15 jours, éruption prurigi-

neuse intense qui fait porter le diagnostic de gale et envoyer le malade dans un service de spécialité ; là, on est frappé par la présence d'adénopathies multiples du cou, des aisselles et des aînes. En même temps, on vit se constituer un épanchement pleural et péritonal.

A l'examen : Malade vigoureux, dyspnéique ; subœdème généralisé et éruption prurigineuse.

Volumineux épanchement pleural bilatéral ; respiration supplémentaire aux deux sommets. On évacue un litre de liquide citrin de la plèvre gauche.

Ascite paraissant assez abondante.

Œdème des jambes et du scrotum.

Polyurie à 6 litres ; sans albuminurie.

28 août 1913. — Augmentation de l'œdème des jambes et du scrotum. Persistance de la polyurie (7 litres). Les épanchements pleuraux persistent. On évacue aujourd'hui de la plèvre gauche un demi litre de liquide citrin.

6 septembre 1913. — On a fait le 3 et on répète aujourd'hui une ponction évacuatrice de la plèvre droite. On retire chaque fois 800 gr. de liquide un peu louche. La dyspnée augmente.

7 septembre 1913. — Le malade a fait ce matin à 6 heures une crise dyspnéique intense qui a cédé assez vite. Il est mort subitement à 9 heures.

Le malade a eu comme traitement : 10 injections de 2 cmc. de cacodylate de soude.

Pendant les quelques jours qu'il a pu être suivi, le malade a présenté une fièvre continue en plateau au voisinage de 39°.

Autopsie. — Un demi litre environ dans le péritoine ; 2 litres dans la plèvre droite ; un litre dans la plèvre gauche.

Poumons. — Sclérose bilatérale et discrète des deux sommets avec cicatrices étoilées. Aucune lésion suspecte de tuberculose, à part un petit nodule dur d'apparence fibro-anthracosique dans la scissure interlobaire inférieure droite. A la coupe, poumon atelectasié au niveau des bases. En outre, on trouve sous la plèvre quelques rares points d'infiltrat blanchâtres irréguliers, étoilés et durs ainsi que des épaississements de la plèvre pariétale.

Cœur. — Aucune lésion.

Cavité péritonéale. — Le péritoine pariétal est épaissi, on ne trouve aucune granulation tuberculeuse.

Reins. — Rien à signaler.

Foie d'apparence muscade.

Rate. — A la surface, quelques granulations blanchâtres. A la coupe, on trouve quelques nodules blanchâtres.

Ganglions. — Tous les ganglions coupés présentent le même aspect blanchâtre, et leur substance fait hernie. Aucun n'est caséux.

Inoculation au cobaye. — Un cobaye inoculé avec un fragment de rate est mort spontanément 53 jours après. Il était amaigri mais ne présentait aucune adénite visible et n'était certainement pas tuberculeux.

Examens de Laboratoire

Examen des urines le 4 septembre 1913.

	par litre	par 24 heures
Volume		5200
Densité	1006	
Résidu	7	36,4
Acidité $\text{SO}_4 \text{H}^2$	0,19	0,988
Urée	2,80	14,56
Az. uréique	1,328	
Az. total	1,50	
Ammoniaque	0,20	
Coeff. azoturique		88
Na Cl		0,94
Pa O ⁵		0,70
Albumine		néant
Sucre		néant
Urée % de résidu		40
Na Cl % de résidu		13
Az. H ³ % d'Az. total		13
Pa O ⁵ % d'Az. total		46

Examens histologiques

Ganglion. — A un faible grossissement, on est immédiatement frappé par le nombre véritablement formidable des grandes cellules qui en imposeraient même, si l'on se contentait d'un premier examen pour une tumeur du genre « sarcôme polymorphe ». Mais en reprenant avec plus de soin l'étude de la préparation et en l'examinant au fort grossissement on s'aperçoit qu'il n'en est plus de même.

Les grandes cellules, remarquables par leur taille et leur abondance, sont sans nul doute les éléments de beaucoup les plus abondants. Mais même dans les points où elles prédominent au plus haut degré elles ne sont jamais seules mais séparées les unes des autres par les éléments que nous décrirons plus loin. Histologiquement elles offrent tous les caractères des cellules dites de Sternberg. Mononucléées pour la plupart, certaines ont manifestement plusieurs noyaux.

Les autres éléments sont représentés par des lymphocytes, quelques polynucléaires très altérés, des éosinophiles du type sanguin, des myélocytes éosinophiles non douteux assez abondants. Ces deux derniers éléments se retrouvent surtout sous la capsule. Nous avons vu également quelques plasmazellen.

La capsule que l'on retrouve en un point est extrêmement épaissie et contient de petits foyers granulomateux : éosinophiles et lymphocytes surtout, quelques grandes cellules. Le parenchyme ganglionnaire est parcouru de quelques travées conjonctives, mais la sclérose nette est relativement peu marquée.

Les vaisseaux, nombreux et dilatés, ont toujours leur paroi endothéliale propre ; pas de circulation lacunaire.

Rate. — Le fragment examiné est composé par une vaste nappe granulomateuse séparée par des flots en voie de nécrose. On retrouve à la périphérie un petit territoire d'organe normal. Quelques travées de tissu fibreux dense.

Le tissu granulomateux n'offre rien de particulier si ce n'est la rareté des éosinophiles, l'abondance des lymphocytes. Il existe avec assez grosse proportion de grandes cellules.

Poumon. — Il faut noter tout d'abord une extrême dilatation des capillaires interalvéolaires, sans engouement. Puis, dans la région sous-pleurale, on trouve un foyer granulomateux de petite dimension qui envoie des prolongements dans l'intérieur du poumon. A la périphérie de ce nodule, on trouve quelques alvéoles dans lesquels s'est moulé le processus granulomateux.

Histologiquement, ce nodule est composé surtout de grandes cellules du type Sternberg et de lymphocytes ; nous n'avons pas vu d'éosinophiles.

Peau. — L'épithélium n'est pas hyperplasié ; on trouve dans les couches les plus superficielles du derme de petits îlots de cellules du type inflammatoire orientées autour de capillaires dilatés. Cette réaction est d'ailleurs très discrète. On note en outre l'existence de cellules du même type autour des glandes sudoripares. Il n'existe absolument aucun autre élément.

Foie. — On note un fort degré de stéatose à disposition périportale. On remarque en outre que les régions sous-capsulaires et périportales sont le siège d'une légère infiltration du type inflammatoire. Pas de foyers granulomateux. Les capillaires intralobulaires sont par places manifestement gorgés de sang.

OBSERVATION n° 5 (due à l'obligeance du D^r Favre).

C... Alice, 25 ans.

Entrée le 29 avril 1913 ; décédée en août 1914.

La malade vient pour du prurit et des adénopathies cervicales. Son père est mort à 37 ans d'affection inconnue. Rien d'autre à signaler dans ses antécédents héréditaires. Elle a perdu trois sœurs : deux avant l'âge de 10 mois, la troisième à 5 ans. Fièvre typhoïde à 17 ans. A 24 ans, il y a un an, pneumonie. Il y a six mois, appendicite traitée médicalement. Au cours de la convalescence de la pneumonie, en 1912 (il y a 10 à 12 mois par conséquent) apparition d'une adénite sus-claviculaire gauche, indolore. Depuis 15 jours,

apparition d'une adénite axillaire droite, dure, douloureuse, gênant les mouvements du bras. Depuis deux mois, prurit causant l'insomnie, accentué surtout au niveau de la face interne des bras et des cuisses.

A l'examen. — Malade d'aspect vigoureux, ne toussant pas. Lésions de grattage dues au prurit généralisé.

On note une grosse masse ganglionnaire bosselée, non adhérente, un peu douloureuse au niveau du creux sus-claviculaire gauche.

On note également des adénites de plus petit volume, non adhérentes au niveau de l'aisselle droite, de la région sous-angulomaxillaire droite, le long du bord gauche du sternum. Il n'existe pas de ganglions de la nuque ni des régions inguinales.

Aux poumons. — Rien du côté gauche ; matité du sommet droit avec obscurité et souffle doux respiratoire sans bruits surajoutés. La rate est hypertrophiée et perceptible dans les grandes inspirations.

Inégalité pupillaire : la pupille est plus large à droite, les reflexes sont normaux.

Au niveau des membres inférieurs, pétéchies en assez grand nombre sur la face externe des cuisses.

Signes objectifs de pithiatisme : réflexes palpébraux et pharyngien abolis. Une crise antérieure.

13 mai 1913. — Depuis quelques jours, toux coqueluchoïde ; les ganglions axillaires augmentent de volume.

12 juin 1913. — Radioscopie : ombre médiastinale droite ; le sommet droit s'éclaire mal.

26 juin 1913. — Disparition de la toux coqueluchoïde. Le prurit a diminué et n'empêche plus la malade de dormir.

8 juillet 1913. — On a fait deux séances de radiothérapie qui ont fait diminuer les ganglions. Le prurit a disparu.

Radioscopie : le thorax s'éclaire bien.

Novembre 1913. — Pas d'amaigrissement. La malade a subi, depuis juillet, dix séances d'irradiation qui ont fait rétrocéder les adénopathies cervicales et axillaires. Toutefois, celles-ci ont reparu depuis un mois et l'un des ganglions cervicaux a suppuré sans se fistuliser.

En octobre, accidents abdominaux subaigus avec induration de la base du ligament large, cédant au repos et aux lavages.

Depuis septembre, hypertrophie diffuse du sein droit. Le prurit a reparu en même temps que les adénopathies.

On ponctionne le 18 novembre et le 4 décembre le ganglion cervical suppuré. On retire un pus jaunâtre et bien lié.

14 février 1914. — L'état s'améliore ; sous l'influence de deux séances radiothérapiques (janvier et février), les ganglions et le prurit ont disparu.

La malade a pris, d'une manière à peu près constante, depuis le début, de l'arsenic. Le benzol essayé n'a pas été supporté. Actuellement huile de foie de morue.

16 février 1914. — La malade a depuis un mois des troubles visuels consistant en diminution de l'acuité de l'œil gauche d'abord puis de l'œil droit.

A l'examen ophtalmoscopique, exsudats sur les deux papilles. Actuellement amélioration légère.

4 mars 1914. — On commence un traitement par injections intra-veineuses de néosalvarsan (0 gr. 40).

15 mars 1914. — Depuis trois jours, pneumonie droite. Aujourd'hui apparition d'une plaque érysipélateuse sur la face et le nez.

24 mars 1914. — La malade n'a pas fait une défervescence nette. Développement rapide d'une pleurésie purulente droite. Aujourd'hui thoracotomie et drainage (Dr Delore).

25 avril 1914. — Les suites de l'empyème ont été normales. Aujourd'hui on note une diminution générale des adénites au niveau de l'aisselle gauche. Les ganglions restent douloureux. Le sein droit a diminué de volume.

1^{er} mai 1914. — La malade souffre violemment au niveau de la face dorsale des pieds : il n'existe aucune modification pathologique constatable.

16 mai 1914. — La vision est très améliorée. L'examen ophtalmoscopique montre une rétrocession des lésions primitivement constatées. Acuité visuelle : $\frac{1}{2}$. Papilles d'un gris sale mais à contours plus nets que précédemment.

3 juillet 1914. *Examen ophtalmoscopique.*

Œil gauche : V : $\frac{1}{3}$; papille en voie d'atrophie ; il ne

persiste aucune infiltration rétinienne, sauf un léger exsudat blanc le long des vaisseaux papillaires.

Œil droit : V : 1/6. Ulcère cornéen en évolution empêchant l'examen du fond d'œil.

La malade perdue de vue est morte au cours de l'automne 1914.

La courbe thermique qui a pu être étudiée rappelle le type par poussées successives, les périodes intercalaires étant plus souvent subfébriles que vraiment apyrétiques.

Examens de laboratoire

1° Examens hématologiques.

22 mai 1913. — G. R. 4.588.000 ; G. B. 13.175 ; Sahli : 80.

2° Examens bactériologiques et inoculation.

a) Pus prélevé par ponction du ganglion ramolli, le 18 novembre 1913.

Pus très riche en fibrine et en polynucléaires. Pas de microbes directement visibles par le gram et le Ziehl.

Culture négative.

b) Pus prélevé par ponction du même ganglion, le 4 décembre 1913.

L'examen direct est entièrement négatif ; la culture a montré un microbe se rapprochant du coli-bacille mais ne faisant pas virer le rouge neutre. Il est possible que ce microbe provienne non pas du ganglion (la première culture a été négative) mais d'une infection accidentelle au cours du prélèvement, ce microbe s'étant montré incapable de faire du pus chez les animaux.

Un cobaye inoculé avec le pus retiré par cette deuxième ponction est mort 35 jours après. L'autopsie n'a montré aucune lésion tuberculeuse.

c) Liquide pleural purulent (empyème consécutif à une pneumonie compliquée d'érysipèle), 24 mars 1914.

Polynucléaires neutrophiles nombreux et quelques diplocoques isolés en chaînettes, souvent en capsules, parfois en flamme de bougie, gardant le gram. Il s'agit de pneumocoques.

Le liquide a été cultivé en bouillon ascite. Nombreux microbes présentant les mêmes caractères. Il s'agit manifestement de pneumocoques.

3° Examen histologique d'un ganglion cervical prélevé par biopsie (voir planche II, fig. 1).

Toute trace de la structure ganglionnaire a disparu. On retrouve à la périphérie une capsule très épaissie, parcourue par des vaisseaux visiblement dilatés : pas d'infiltration cellulaire nette de la capsule, sauf quelques lymphocytes et éosinophiles.

La substance ganglionnaire elle-même est très légèrement sclérosée et parcourue par des vaisseaux un peu dilatés. Mais ce qui frappe surtout c'est l'abondance énorme de l'éosinophilie qui se traduit par une multitude de points rouges donnant au fond même de la coupe une teinte brique fortement différente de la basophilie habituelle des ganglions. Le nombre des éosinophiles est tel que l'on ne peut parcourir même avec les plus forts grossissements la préparation sans les rencontrer en abondance dans chaque champ microscopique. Certains de ces champs sont absolument rouges. Ces éosinophiles n'ont aucune systématisation. Ils se rencontrent peut-être en plus grande abondance dans le parenchyme que sous la capsule. L'étude de leur noyau montre qu'il existe deux sortes de cellules éosinophiles, les uns analogues à ceux du sang, les autres en tous points semblables à des plasmazellen qui seraient devenus acidophiles.

Il faut signaler également le grand nombre des polynucléaires neutrophiles, inférieur cependant à celui des éosinophiles. On les rencontre surtout en nids, entre les éosinophiles. Quand aux lymphocytes, ils sont très peu abondants. Les plasmazellen sont également très peu fréquents.

On rencontre en outre partout de grandes cellules ; elles sont cependant plus abondantes dans les points les moins riches en éosinophiles et sous forme de nids. Les noyaux en sont plutôt clairs ; ils renferment un nucléole métachromatique. Le protoplasma est de contours flous et mal délimitables. Nous n'avons pas vu de figures de karyokinèse dans ces éléments ; on observe par contre des aspects de transition nette entre les cellules fixes du tissu conjonctif, hyperplasiées et les grandes cellules du type Sternberg.

Il s'agit en somme d'un ganglion présentant, à côté de certains points offrant une réaction conjonctive discrète, avec éosinophilie accentuée (voir fig. 1, planche II) des régions prenant un aspect pseudo-sarcomateux.

OBSERVATION n° 6 (due à l'obligeance de MM. Mollard et Favre).

D... Sylvain, 28 ans, Hôpital Saint-Pothin, salle St-Pierre, 2 août 1910 ; 22 septembre 1910.

Le malade vient pour des adénites siégeant au cou et à l'aisselle gauche.

Pas de tuberculose dans ses antécédents, mais deux de ses frères sont morts, l'un de méningite l'autre d'une tumeur du genou, probablement tuberculeuse.

Bonne santé jusqu'à 21 ans, âge auquel il partit au régiment. Pendant son service il a des hémoptysies qui le font réformer. Il se soigne 8 mois chez lui, se suralimente et au bout de ce laps de temps peut se remettre à travailler. Depuis il va à peu près bien, mais il tousse toujours surtout l'hiver.

Les gonflements ganglionnaires ont débuté vers janvier 1910 (il y a donc 8 mois) et par la région cervicale droite. En outre, 10 mois avant les adénopathies s'installait un violent prurit qui n'a jamais cessé depuis ; de plus, la toux a augmenté et la température atteignait parfois 39°. Dans les mois suivants, hypertrophie des ganglions de l'aisselle gauche. Apparition d'une dyspnée continue augmentée par les efforts. Constipation opiniâtre.

A l'entrée : Malade non amaigri, mais un peu pâle.

Il existe une grosse adénopathie de toute la chaîne carotidienne droite descendant jusqu'à la clavicule et formée de 5 ou 6 gros ganglions distincts, non adhérents, un peu douloureux.

On note en outre un petit ganglion dans l'aisselle droite, un gros ganglion dans l'aisselle gauche, deux ganglions situés entre le grand pectoral et le deltoïde gauche, et de petites adénopathies inguinales bilatérales.

Le foie déborde le rebord costal ; la matité splénique est très augmentée, on sent le pôle inférieur de la rate dans les grandes inspirations.

Lésions de grattage sur toute l'étendue des téguments cutanés. Rien au cœur. Râles sibilants sur toute la hauteur des deux poumons. Retentissement de la toux à la base droite et au sommet gauche.

Pas d'albumine.

A la radioscopie : adénopathies médiastinales très marquées.

17 août 1910. — Irradiation : 10 minutes sur l'aisselle gauche ; 5 minutes sur chaque côté du cou. Le malade précise la date d'apparition de son prurit : celui-ci date de 18 mois et aurait par conséquent précédé l'apparition des adénopathies. La peau est rugueuse et sèche, on note une pigmentation sur toute l'étendue des téguments avec prédominance au niveau de la face interne des cuisses et des régions palmaires. Les muqueuses n'offrent aucune pigmentation.

On trouve aujourd'hui un foyer de râles sous-crépitants au sommet droit.

9 septembre 1910. — On note deux petites tumeurs mobiles dans la paupière supérieure et une tumeur analogue de la région malaire droite.

On enlève aujourd'hui deux petits ganglions.

22 septembre 1910. — Respiration soufflante au sommet gauche. Les ganglions et la rate n'ont pas augmenté de volume depuis l'entrée ; les ganglions sont moins durs depuis les irradiations. La coloration pigmentée des téguments est plus accentuée. Il existe sur le thorax et le dos des mains une coloration particulièrement foncée. Le malade n'est nullement asthénique. Il va mieux et a bon appétit.

20 octobre 1910. — Le malade est obligé de rentrer chez lui. Pendant son séjour la courbe thermique a été irrégulière. Du 2 au 31 août, températures vespérales au voisinage ou au dessous de 38°. Températures matinales voisines de la normale. Du 1^{er} au 9 septembre, température normale. Ondulation de la courbe du 10 au 27 septembre ; fièvre irrégulière du 10 au 20 octobre. L'ensemble se rapproche du type fièvre à rechutes.

Examens de laboratoire

13 août 1910. — Bacilles de Koch dans les crachats ;

22 septembre 1910. — Pas de bacilles ;

11 octobre 1910. — Pas de bacilles.

L'enquête a révélé que les conditions dans lesquelles l'examen du 13 août a été fait n'offrait pas toutes les garanties désirables.

Examens hématologiques

6 sept. 1900. — G. R. : 4.154.000 ; G. B. : 41.000.

Grosse polynucléose ; peu de lymphocytes.

Inoculations au cobaye. — Les ganglions enlevés par biopsie étaient durs à la coupe et présentaient une surface blanche parsemée de points jaunâtres.

On a inoculé deux cobayes avec les ganglions extirpés. Les deux inoculations ont été négatives.

Examen histologique

Nous n'avons pu examiner qu'un ganglion lymphatique.

A un petit grossissement ce ganglion s'avère très fibreux ; d'une capsule très épaissie partent de gros tractus scléreux qui envahissent en tous sens le parenchyme ganglionnaire et le divisent en un certain nombre de logettes grossières où se trouvent situés les éléments libres sur lesquels nous insisterons plus loin, sans qu'il y ait une véritable lobulation nette de la tumeur par des tractus scléreux.

La capsule est elle-même parcourue par de gros vaisseaux dilatés à parois épaissies ; elle n'est pas envahi par la prolifération des éléments cellulaires.

Ceux-ci sont répartis comme nous l'avons dit dans les logettes en question. Ils sont constitués surtout par des lymphocytes abondants, réduits au noyau. Nous n'avons pas vu de polynucléaires neutrophiles. Les éosinophiles en très petit nombre sont situés surtout à la périphérie de ces logettes. Il n'existe pas de plasmazellen. On trouve enfin quelques cellules d'assez grande taille présentant tous les caractères des

cellules de Sternberg. Il faut noter simplement leurs dimensions moyennes : il n'existe pas là d'éléments géants. On rencontre enfin au milieu de tous ces éléments des cellules fixes du tissu conjonctif.

Il s'agit en somme d'un ganglion très fibreux présentant surtout un aspect métatypique avec un stroma très développé et quelques cellules atypiques.

Nulle part nous n'avons vu d'éléments pouvant faire penser à la tuberculose.

OBSERVATION n° 7 (due à l'obligeance de M. le D^r Favre).

L... Edouard, 42 ans $\frac{1}{2}$. Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. Entré le 17 août 1917, décès le 5 novembre 1917.

Le malade entre pour de multiples tumeurs ganglionnaires. Pas d'antécédents tuberculeux chez ses ascendants.

A toujours eu une bonne santé ; a eu toutefois une cystite avec prostatite il y a 7 ans.

Marié à 25 ans, sa femme est bien portante ; 6 enfants, 2 en bonne santé. Les 4 autres sont morts, un à 14 ans $\frac{1}{2}$, de broncho-pneumonie ; les autres en bas âge entre 2 et 4 mois. Le malade nie toute spécificité. Il n'a jamais toussé.

L'affection a débuté en mars 1917 par une masse ganglionnaire indolore située dans la région inguinale droite. Cette masse a été extirpée le 15 juin 1917 par le D^r Imbert : aucun prélèvement n'a été fait.

Depuis des masses analogues se sont développées d'abord dans la région inguinale gauche, puis dans les régions sus-claviculaires droite puis gauche. Pâleur et anémie.

A l'examen. — Malade pâle anémié.

On note des adénopathies multiples cervicales, sous-maxillaires, sous-mentales, carotidiennes, épitrochléennes, axillaires et surtout inguinales. Tous les ganglions sont durs et bosselés.

On trouve une grosse tuméfaction sternocostale du volume d'un poing. L'abdomen est ballonné et distendu : ascite

légère. Œdème des membres inférieurs et des organes génitaux externes.

Sur tout le corps la peau est épaissie : le malade ressent un prurit violent.

A noter enfin un alopecie presque complète des cheveux, de la moustache, de la barbe et des aisselles.

Aux poumons, râles de bronchite disséminés à droite. Le foie déborde les fausses côtes, il est un peu douloureux. La rate n'est pas perceptible au palper mais donne trois travers de doigts de matité.

Albuminurie légère.

10 septembre 1917. — Amaigrissement ; le prurit est intense. Le malade se plaint d'être gêné pour respirer par la masse presternale. Les ganglions persistent sans augmentation de volume sauf au niveau de l'aîne droite ; elles n'ont aucune tendance au ramollissement ni à l'ulcération. Œdème considérable des membres inférieurs.

3 novembre 1917. — Le malade meurt dans un syndrome clinique d'œdème aigu du poumon.

Examens hématologiques (25 août 1917)

G. R. : 3.900.000 ; G. B. : 16.400.

Polynucléaires neutrophiles : 85,7 % ;

Lymphocytes : 3,9 % ;

Monos. moyens et grands : 10 %.

Il n'a pas été vu d'éosinophiles au cours de l'examen.

Autopsie le 5 novembre 1917.

Abdomen distendu par l'ascite. Œdème énorme des membres inférieurs et du scrotum.

A l'incision de la peau, on note l'épaississement du tissu sous-cutané très œdématié, très infiltré, d'où s'échappe une abondante sérosité. En voulant enlever le sternum, celui-ci se brise à son centre. L'os paraît soufflé, infiltré d'une substance ramollie. A la face postérieure du plastron sterno-costal, masse d'aspect ganglionnaire du volume des deux poings allant du 1/3 externe de la clavicule gauche au 1/3 interne de la clavicule droite et en hauteur du bord supérieur des clavicules aux quatrièmes cartilages costaux. Cette tumeur

va en profondeur jusqu'à deux doigts de la colonne vertébrale ; elle rejette en dehors la partie supérieure du poumon gauche.

A la face postérieure du sternum et situées de chaque côté de cette masse médiane, on trouve deux autres masses latérales plus ou moins adhérentes aux plèvres. Toutes ces tumeurs semblent d'origine ganglionnaire. Leur centre est ramolli, mais non franchement caséeux.

Pas dépanchement pleural.

Œdème aigu du poumon droit ; œdème moins marqué du poumon gauche.

Cœur normal.

Abdomen. — Ascite abondante. Après ablation des organes, on trouve une chaîne de ganglions prévertébraux, dont chacun à la grosseur d'un petite noix.

Le foie et les reins, les capsules surrénales et le pancréas sont normaux. La rate présente de petits nodules blanchâtres à son intérieur.

Examens histologiques

1° Ganglions lymphatiques.

Nous avons examiné deux ganglions lymphatiques. Ils présentent une structure à peu près identique. La capsule est très épaissie surtout au niveau du hile où l'on retrouve des vaisseaux à parois dilatées et épaissies. De là partent des travées de sclérose généralement fines, parfois plus grossières envahissant le parenchyme ganglionnaire.

On note également des points microscopiques de nécrose. Les vaisseaux sont très visibles gorgés de sang avec une paroi endothéliale toujours nettement conservée ; il n'y a pas de circulation lacunaire.

Les éléments contenus dans le stroma fibro-scléreux ci-dessus décrit sont remarquables par leur polymorphisme intense.

On note tout d'abord l'absence de conservation de la topographie ganglionnaire normale. Il n'existe plus ni follicules clos ni voies lymphatiques.

On retrouve par places des nappes lymphocytaires pures composées de lymphocytes à l'exclusion de tout autre élément. On note néanmoins, indépendamment de ces flots, la présence de lymphocytes disséminés dans tout le reste du parenchyme, au milieu des autres éléments que nous allons décrire maintenant.

Les éosinophiles sont répartis à travers tout le ganglion, mais on les rencontre également en amas presque purs. Ces amas sont parfois centrés par les vaisseaux et ceci d'une manière très nette, mais d'autres fois n'ont aucune topographie systématisée. Ils sont notamment peu abondants sous la capsule. La plupart sont binucléés ; on note quelques éléments éosinophiles qui ressemblent à des plasmazellen.

Les leucocytes sont rares ; nous avons vu quelques plasmazellen.

Les cellules de Sternberg sont très abondantes ; il existe des nappes entières formées presque exclusivement de grandes cellules ; il semble même y avoir une sorte d'antagonisme topographique entre éosinophiles et grandes cellules, les premiers ne se voyant presque pas au voisinage des secondes.

Au point de vue cytologique, il s'agit de cellules de taille élevée à noyau clair, contenant un réseau chromatinien délicat et un nucléole métachromatique. Quelques éléments sont véritablement géants et contiennent un noyau extrêmement bourgeonnant. Le protoplasma est peu visible et à contours peu nets. On observe enfin de fréquentes formes de transition entre les cellules conjonctives et les grandes cellules.

Un des ganglions est beaucoup plus fibreux que son congénère.

2° *Poumon*. — Le fragment prélevé présente une intrication de lésions emphysémateuses et de dilatation vasculaire. En ces derniers points, on note une dilatation des capillaires interalvéolaires qui sont très visibles et font saillie dans les cavités alvéolaires qu'ils déforment. Un peu d'engouement. Quelques cellules du type cardiaque.

OBSERVATION n° 8 (due à l'obligeance du Dr Favre).

X..., Hôpital militaire de Desgenettes.

Ce malade a été vu au début de 1915 par le Professeur Nicolas et le Dr Favre.

Les ganglions sont apparus depuis quelques mois au niveau du cou et de l'aisselle droite. En même temps, le malade présentait un prurit qui fut surtout intense au début mais persista néanmoins

A l'examen : On note de l'asthénie et une température irrégulière.

Les ganglions cervicaux sont très augmentés de volume des deux côtés ; il existe de plus une masse ganglionnaire axillaire droite du volume des deux poings. La rate est très hypertrophiée.

Depuis quelques semaines, s'est développée une éruption comparable à ce que l'on a décrit sous le nom d'eczéma craquelé.

Actuellement, les lésions cutanées consistent en de l'érythème, une desquamation furfuracée, des fissures peu profondes et sans suintement.

On enlève, vers le 25 mars 1915, des ganglions axillaires aux fins de biopsie et d'inoculation.

Le malade est mort cachectique au courant d'avril 1915, avec une fièvre continue élevée.

Examens de laboratoire

1° *Inoculation au cobaye* le 25 mars 1915. Le cobaye a été sacrifié le 3 juin 1915. Il ne présentait aucune lésion tuberculeuse.

2° *Examen histologique d'un ganglion axillaire prélevé par biopsie le 25 mars 1915.*

Les lésions sont extrêmement nettes.

Il n'existe qu'un faible degré d'épaississement de la capsule. La sclérose ganglionnaire est peu accentuée mais nette, et

se présente sous forme de fines travées conjonctives lobulant grossièrement le parenchyme. Les vaisseaux sont visibles, dilatés et gorgés de sang. On trouve notamment de nombreux capillaires sillonnant l'organe. Tous ces vaisseaux ont une paroi endothéliale nette et bien marquée. Nous n'avons pas vu de circulation lacunaire. Quelques points de nécrose se retrouvent au milieu des éléments cellulaires qui occupent le ganglion, dont la topographie normale a complètement disparu.

A un fort grossissement, le polymorphisme cellulaire apparaît extrêmement net. Il s'agit d'une véritable enchevêtrement d'éléments extrêmement variés, lymphocytes, polynucléaires éosinophiles. Ces derniers sont particulièrement abondants, essaimés à travers le ganglion ; on les rencontre parfois sous forme de nids situés aussi bien sous la capsule que dans la zone médullaire. Ils ont tantôt un noyau bilobé, tantôt un noyau excentrique à la manière des plasmazellen. Lymphocytes et polynucléaires sont également nombreux surtout les premiers. On trouve également quelques plasmazellen.

On voit enfin de grandes cellules, assez nombreuses, présentant tous les caractères des cellules de Sternberg ; elles sont uni ou multinucléées. On observe toutes les figures de transition entre les éléments fixes du tissu conjonctif et les cellules de Sternberg.

Il s'agit en somme d'un ganglion présentant les lésions de granulomatose au stade cellulaire avec prolifération des éléments atypiques

OBSERVATION n° 9 (due à l'obligeance de M. le D^r Bérard, médecin des Hôpitaux de Saint-Etienne).

F... Marie, 33 ans, entrée le 4 juin 1920, dans le service de M. Bérard ; décédée le 24 juin 1920.

Rien à noter dans les antécédents héréditaires et collatéraux et notamment pas de tuberculose.

Personnellement, elle n'a jamais été malade ; mariée, elle a un enfant en bonne santé ; son mari va bien. La malade s'est aperçue au mois de juillet 1919 (il y a par con-

séquent 11 mois) qu'elle prenait des grosseurs du niveau des aines. En même temps apparaissait de l'asthénie avec léger amaigrissement. Depuis trois mois l'abdomen a augmenté de volume et les membres inférieurs se sont enflés.

A l'examen. — Malade pâle, bouffie, un peu dyspnéique, toussant sans expectorer.

On note une adénite inguinale volumineuse et bilatérale et une hypertrophie notable des ganglions axillaires. Les ganglions cervicaux sont beaucoup plus petits ; ils sont néanmoins perceptibles. Toutes ces masses ganglionnaires sont fermes et indolores ; aucune d'elles ne présente de tendance au ramollissement et à la suppuration.

L'examen du poumon montre de gros râles secs à la base gauche.

L'examen du cœur et celui du système nerveux sont négatifs.

On note l'existence d'une ascite volumineuse. On perçoit dans l'hypocondre gauche une masse volumineuse mobile avec les mouvements respiratoires qui paraît être la rate.

Il existe un œdème bilatéral des membres inférieurs, avec des signes de phlébite (cordon induré) du côté gauche. Les urines ne renferment ni sucre ni albumine.

8 juin 1920. — Apparition d'un épanchement pleural double plus important à droite. La ponction retire un liquide citrin contenant des lymphocytes et de nombreuses cellules endothéliales.

24 juin 1920. — La malade meurt aujourd'hui de cachexie progressive avec une dyspnée terminale très accentuée.

Elle n'a jamais présenté de prurit au cours de l'évolution de sa maladie.

Un examen hématologique pratiqué le 8 juin 1920 a montré une formulé sanguine voisine de la normale.

Le Wassermann a été négatif.

L'autopsie est pratiquée 24 heures après la mort. On note des épanchements dans toutes les séreuses, même dans le péricarde.

La lymphadénie est généralisée ; tous les groupes ganglionnaires viscéraux sont très hypertrophiés, notamment au

niveau de la bifurcation trachéo-bronchique et le long de l'aorte abdominale. Tous ces ganglions ont une consistance ferme et leur coupe est lisse et homogène, aucun d'eux n'est ni ramolli, ni caséifié.

La rate est très volumineuse ; sa surface est bosselée par une masse de noyaux marronnées de différents volumes. A la coupe, on se rend compte qu'il existe à l'intérieur du parenchyme et sous la capsule des nodules de diverses dimensions, de consistance ferme et homogène, de couleur blanche, tranchant nettement sur le reste de la plupe splénique. Aucun de ces noyaux ne présente de tendance au ramollissement.

On trouve au niveau des *poumons*, un certain nombre de masses en tous points semblables à celles que l'on observe au niveau de la rate, mais de plus petites dimensions. Ces nodules sont les uns sous-pleuraux, les autres situés à l'intérieur du parenchyme.

A l'examen du cœur, on trouve une petite masse de la dimension d'un pois, située sous le péricarde et plongeant dans le muscle cardiaque sous-jacent. La consistance et son aspect sont de tous points semblables aux nodules décrites au niveau de la rate et du poumon. Le reste de l'examen est entièrement négatif.

Examens histologiques.

1° *Ganglions axillaire et lombo-abdominal.* — Ces deux pièces se sont révélées de constitution analogue. On note à un faible grossissement l'épaississement de la capsule ganglionnaire, l'augmentation de volume des capillaires capsulaires et intra-parenchymateux, et la disparition de la topographie ganglionnaire normale. Nous n'avons pas vu de foyers de nécrose.

La sclérose est moyennement accentuée mais indiscutable, sous forme de filaments conjonctifs plus ou moins denses.

L'analyse cytologique montre que la plupart des éléments contenus dans le ganglion sont des lymphocytes. On ne trouve que de rares éosinophiles sous-capsulaires. Les polynucléaires sont peu abondants. Nous avons vu enfin quelques

plasmazellen autour des vaisseaux. Les grandes cellules sont par contre assez fréquentes.

Elles tranchent nettement par leur taille élevée sur le reste des éléments cellulaires. Elles présentent un ou plusieurs noyaux et offrent tous les caractères des cellules de Sternberg. Il existe quelques rares figures de karyokinèse. On ne peut saisir, malgré une recherche attentive, de types de transition entre ces grandes cellules et les cellules du tissu conjonctif. Notons enfin que la coloration élective à l'orcéine n'a montré aucune hyperplasie des fibres élastiques.

Il s'agit en somme d'un ganglion sclérosé présentant quelques atypies cellulaires. L'aspect général rappelle celui d'une tumeur.

2° *Rate*. — La coupe a porté sur un nodule granulomateux sous-capsulaire et les portions avoisinantes de la pulpe. La nappe granulomateuse présente surtout des lymphocytes et des grandes cellules. La fibrose y est plus accentuée qu'au niveau des ganglions. La pulpe avoisinante présente de la sclérose périvasculaire. La recherche des fibres élastiques n'a pas montré d'hyperplasie de leur part.

3° *Poumon*. — La préparation montre un nodule sous-pleural avec le parenchyme avoisinant. Le foyer granulomateux est semblable à celui de la rate. Il est assez nettement séparé des alvéoles voisines par une capsule conjonctive qui est crevée en un ou deux points et laisse échapper le tissu pathologique vers la périphérie. Il existe de l'œdème et un engouement discret des alvéoles les plus voisines avec un certain degré de sclérose interstitielle.

OBSERVATION n° 10 (due à l'obligeance de M. le Professeur Teissier).

C... Hélène, 23 ans, entrée le 2 octobre 1919 à l'Hôtel-Dieu.

La malade vient pour une volumineuse adénite cervicale gauche ayant débuté il y a un an.

Père mort à 53 ans d'affection pulmonaire aiguë ; mère en

bonne santé, âgée de 57 ans. Elle a une sœur vivante qui a une bronchite chronique depuis 2 ans, a eu une pleurésie au début de l'année et qui, mariée en 1902, a eu deux accouchements avant terme (7 mois) d'enfants morts-nés.

Personnellement elle a toujours été bien portante au cours de son enfance. Elle a toutefois présenté à l'âge de 11 ans une affection abdominale caractérisée par des douleurs violentes et qui a été traitée par des applications de glace et des injections de morphine. Cette affection a nécessité un mois de séjour au lit.

A 18 ans, métrite et annexite droite. A 21 ans, laryngite nodulaire opérée par M. Garel. A 23 ans, troubles dyspeptiques caractérisés par des douleurs épigastriques avec vomissement survenant peu après les repas. Ces troubles disparaissent après un an sous l'influence d'un régime alimentaire.

Mariée à 29 ans, elle n'a eu ni enfant, ni fausses couches. Mari bien portant.

Aucun antécédent syphilitique.

Réglée à 13 ans, toujours irrégulièrement et peu abondamment.

C'est il y a environ 1 an $\frac{1}{2}$ (au printemps 1918) qu'apparut le premier ganglion. Il s'est agi d'un ganglion sus-claviculaire gauche de la grosseur d'une noix et absolument indolore.

Un médecin consulté donna un traitement reconstituant. Progressivement apparurent de nouveaux ganglions dans la région carotidienne gauche. En février 1919, envahissement de la région mastoïdienne gauche et en juin 1919 apparition d'une adénopathie axillaire gauche. Tous ces ganglions, qui étaient au début absolument indolores, sont douloureux depuis trois mois. Plusieurs médecins consultés ordonnèrent un traitement fortifiant et des applications de pommade. A plusieurs reprises, paraît-il, l'adénopathie rétrocéda. Etat général non influencé ; toutefois, depuis 4 à 5 ans, la malade a maigri. Elle a eu la grippe il y a un an (trois ou quatre mois après l'apparition des premiers ganglions) et depuis, tousse un peu, au moindre froid. Enfin 6 mois après le début des premières adénopathies apparut un prurit assez intense pour gêner le sommeil.

A l'examen : L'état général est relativement conservé ; la malade a de l'appétit mais elle est pâle.

La région cervicale gauche est occupée par une volumineuse tuméfaction mesurant environ 5 centimètres de long sur 3 de large et située derrière la branche montante du maxillaire inférieur. Cette masse est nettement constituée par des ganglions conglomérés. La chaîne carotidienne du même côté est entièrement envahie. Toute la région est dure et empâtée ; à la palpation, on sent de nombreux ganglions petits et à peu près indolores. On en trouve en arrière jusque dans la région sus-épineuse, en avant au-dessus de la clavicule. On note un ganglion petit et douloureux au niveau de la partie supéro-externe du sein gauche. Dans la région axillaire gauche, on sent deux ganglions légèrement douloureux roulant sous le doigt, chacun du volume d'une noisette.

Du côté droit, il existe quelques ganglions petits et indurés dans les régions carotidienne et sus-claviculaire, mais on n'en sent pas dans l'aisselle.

A part cela, il n'existe nulle part ailleurs d'adénopathies. Il n'en existe notamment aucune dans la région inguinale.

A signaler, au niveau de l'hémithorax gauche, une circulation veineuse superficielle très développée.

La rate n'est pas hypertrophiée ; pas d'œdème des membres inférieurs. Le reste de l'examen et notamment l'exploration des poumons sont négatifs.

La radioscopie montre de grosses chaînes ganglionnaires médiastinales surtout à gauche.

25 octobre 1919. — La malade quitte le service, très améliorée par trois séances de radiothérapie, qui ont fait notablement rétrograder les adénopathies et diminuer le prurit.

22 décembre 1919. — La malade revient. Les adénopathies ont rapidement récidivé et occupent actuellement les régions sus-claviculaires, cervicales et axillaires avec prédominance gauche. On note en outre l'envahissement des régions inguinales et une hypertrophie notable de la rate. On refait une séance de radiothérapie. Pas d'œdème des membres inférieurs.

10 janvier 1920. — La malade sort.

Elle est morte en avril 1921. Elle a présenté un prurit

constant, atroce, résistant à tous les médicaments, accompagné de lésions de grattage sur tout le corps. Ce prurit a spontanément cessé trois mois avant la mort. Aucune des masses ganglionnaires n'a suppuré ; l'hypertrophie a évolué d'une manière progressive jusqu'au bout avec une fièvre à grandes oscillations, constante, sans périodes de rémission. Enfin, elle a présenté les quatre ou cinq derniers mois de l'ascite, et des œdèmes des membres inférieurs avec oligurie. La toux et la dyspnée étaient assez accentuées les derniers temps.

L'autopsie n'a pu être faite.

Examens divers

1° Wassermann négatif le 12 octobre 1919 ;

2° Examen histologique d'un ganglion prélevé par biopsie. La capsule ganglionnaire est très épaissie et contient de nombreux vaisseaux dilatés. Le parenchyme a perdu totalement sa topographie normale et se trouve représenté par une nappe cellulaire traversée par des très nombreux vaisseaux à paroi endothéliale et par des filaments conjonctifs extrêmement fins. L'examen, à un fort grossissement, montre un polymorphisme cellulaire extrêmement net. Sans doute, certaines nappes sont formées presque exclusivement de lymphocytes, mais ce cas est rare, et le plus souvent on rencontre côte à côte les éléments les plus divers.

Ce sont tout d'abord les éosinophiles. Ils sont répartis dans le parenchyme avec irrégularité, en petit nombre, au milieu des lymphocytes ou en nids sous la capsule. Les polynucléaires neutrophiles sont nombreux.

On y voit enfin des plasmazellen, assez fréquents, en nids autour des vaisseaux. De plus, certains éléments tranchent par leur taille sur les autres cellules. Il s'agit de grandes cellules, noyau contourné et chiffonné, possédant des nucléoles métachromatiques ; leur protoplasma abondant est mal délimité ; tous ces caractères les apparentent aux cellules de Sternberg. Ces derniers éléments semblent provenir des cellules fixes du tissu conjonctif, réparties en assez grand

nombre au travers du ganglion ; on peut voir en effet toutes les figures de transition entre ces deux types de cellules.

Il s'agit, en somme de lésions paraissant en pleine activité, peu avancées : stade cellulaire avec réaction conjonctive discrète.

OBSERVATION n° 11 (due à l'obligeance de M. le Professeur Paviot).

L... Jeanne, 37 ans, entrée le 16 août 1919, décédée le 16 décembre 1919.

Rien à signaler dans les antécédents héréditaires. Elle a un frère et une sœur en bonne santé.

Personnellement, elle a eu la rougeole et la scarlatine dans l'enfance ; une angine à 24 ans. Mariée, son mari va bien, elle a eu deux enfants qui sont morts l'un, à six mois, de la coqueluche, l'autre peu après la naissance. Elle a eu, il y a quelques années (10 ans environ) une plaie sanguinolente au niveau de la partie moyenne de la colonne vertébrale qui a duré un an environ et a été guérie en 15 jours par un traitement ioduré dirigé par le professeur Gaucher.

Elle se plaint, en outre, de névralgies lombaires et intercostales fréquentes. Les adénopathies actuelles ont débuté, il y a un an environ. La malade a présenté trois bronchites pendant le dernier hiver.

A l'examen : La température est de 39°4. On note un gros ganglion axillaire gauche douloureux à la pression et une chaîne ganglionnaire bilatérale le long des sternocleidomastoïdiens.

Appareil respiratoire. — Gros ronchus en avant et des deux côtés. La malade présente une toux aboyante des plus nettes ; aujourd'hui, à l'occasion d'une quinte s'est reproduite la toux émétisante signalée au cours des bronchites (?) précédentes. Il existe des points phréniques douloureux ainsi que les points d'émergence antérieurs et postérieurs des nerfs intercostaux.

Cœur. — Rien à signaler.

Abdomen. — Le foie ne dépasse pas les fausses côtes ; la rate n'est palpable, mais sa percussion montre qu'elle est augmentée de volume.

Système nerveux. — Les pupilles sont égales ; elles réagissent nettement mais paresseusement ; les réflexes rotuliens existent des deux côtés, ainsi que les réflexes plantaires. Il n'existe aucun signe périphérique de tabes.

La malade a un peu d'exophtalmie ; le corps thyroïde est un peu gros et les yeux sont brillants.

Les urines ne contiennent pas d'albumine.

La malade aurait maigri de 30 kilogrammes depuis un an (?).

28 septembre 1919. — La malade vient de passer un mois à la campagne où elle a continué à avoir de la toux aboyante sans dyspnée. Elle aurait encore maigri. Les ganglions cervicaux ont diminué de volume.

24 octobre 1919. — Persistance de la toux aboyante. Depuis trois semaines, la température qui était subfébrile (38° le soir) s'est élevée progressivement et atteint 39° maintenant. Il n'y a toujours aucun signe net au niveau des poumons.

11 novembre 1919. — Depuis 4 ou 5 jours, apparition d'un œdème blanc bilatéral non douloureux des membres inférieurs. L'œdème atteint maintenant le siège. Pas d'albuminurie. La température a tendance à s'abaisser.

24 novembre 1919. — L'œdème a diminué très manifestement. Depuis quelques jours, série de furoncles de la région fessière. La cachexie a fait des progrès très marqués. La température se maintient entre 38° et 39°.

16 décembre 1919. — La malade est allée en se cachectisant avec des escarres fessières qui ont été consécutives à des furoncles ne guérissant pas. Elle meurt aujourd'hui dans la soirée, très amaigrie.

La malade n'a jamais présenté de prurit au cours de sa maladie.

Courbe thermique. — Pendant le premier séjour (16 au 28 août 1919), courbe du type continu avec petites oscillations

autour de 39°. Du 28 septembre jusqu'au 16 décembre 1919, quelques jours de température subfébrile au début. Ultérieurement, la courbe s'est toujours maintenue au-dessus de 38° avec des maxima vespéraux du voisinage de 39° : fièvre à grandes oscillations.

Examen radioscopique. — Un examen pratiqué le 20 août 1919 a montré des masses ganglionnaires médiastinales et une légère obscurité du lobe inférieur gauche.

L'examen bactériologique des crachats n'a pas montré de bacilles de Koch. (22 août 1919).

Autopsie. — 36 heures après la mort.

On trouve un peu de liquide séreux dans la plèvre gauche et dans le petit bassin. Adhérences anciennes solides fixant l'utérus et les annexes aux parois pelviennes. En enlevant le sternum on tombe sur un volumineux paquet médiastinal antérieur ; en soulevant le grand épiploon, énormes ganglions prévertébraux qui, descendent le long de la colonne. De même on aperçoit à travers le petit épiploon de grosses masses de la région cœliaque et du bord supérieur du pancréas.

La rate est grosse (300 gr.) ; elle n'est pas ramollie et ne contient aucune masse à son intérieur.

Après éviscération, on se rend compte que les ganglions périaortiques englobent les iliaques et l'aorte abdominale ; les masses ganglionnaires sont moins confluentes autour de l'aorte thoracique descendante. Le confluent intertrachéo-bronchique est particulièrement hypertrophié.

A la coupe, les ganglions sont durs, fermes, gris pâle ; aucun d'entre eux ne présente de caséification ni de suppuration.

L'aorte est intacte.

L'examen du cœur est négatif (190 gr.).

La bifurcation des bronches est engainée par de grosses masses ganglionnaires, la plus importante est située sous la bifurcation. A la section, les deux bronches prennent un aspect chagriné par suite de la présence de petits points blancs sous-muqueux.

La muqueuse du larynx, de la trachée et des grosses bronches ne présente aucune ulcération. Les ganglions inter-trachéo-bronchiques ne présentent que de l'antracose ; leur consistance est ferme.

Corps thyroïde de volume un peu supérieur à la normale. La coupe en est lardacée ; il n'existe plus de kystes.

Poumon droit. — Le poumon droit présente à la base du lobe supérieur, faisant saillie dans l'interlobe, soulevant la séreuse sans en faire disparaître le vernis n'ayant déterminé aucune adhérence des nappes en taches de bougies, étalées, blanchâtres ou blanc rosé.

A la base du lobe inférieur, au niveau du bord postérieur se retrouvent les même taches de bougie confluentes, un peu translucides, s'enroulant autour du bord postérieur du lobe et toujours sans ternir le vernis pleural.

Sous la plèvre médiastine en avant du hile, il existe aussi quelques élevures planes, en taches de bougies et à la surface du lobe inférieur, on voit par transparence sous la plèvre un semis de grosses granulations inégales plus blanches ou plus rosées sur le fond violacé de l'hypostase des parties postérieures.

Sur la surface de section, dans toute l'épaisseur du lobe inférieur, on voit un semis qui rappelle celui des granulations tuberculeuses discrètes, à cause leur dissémination régulière, de leur volume à peu près égal et de leur semi-transparence.

Poumon gauche. — Tout ce que l'on distingue paraît sous-pleural mais est beaucoup plus confluent que dans le poumon droit.

A la partie postéro-interne du lobe inférieur, on voit un énorme placard induré qui occupe les deux tiers inférieurs et internes de ce lobe en surface. Ce placard fait une élevure d'un bon centimètre au-dessus des surfaces environnantes. Ces dernières ont une teinte violacée et la couleur des parties atelectasiées du poumon. Le placard lui-même offre une consistance cireuse, une couleur générale plus claire que le reste du poumon, mais sous la plèvre qui n'a pas perdu son

dépôt règne un réseau vasculaire fin, sinueux en étoile, en véritables arborescences.

A la section, ce lobe inférieur est envahi par une induration gris rosée qui part du placard sous-pleural et gagne en direction générale le hile de ce lobe, épargnant son sommet et à peu près la moitié de sa base. Ce tissu induré, rosé, reste lisse sur la coupe, sans point caséifié ni suppuré.

Dans le lobe supérieur sont des noyaux de toutes dimensions, allant depuis le volume de la granulation jusqu'à celui d'une noisette ; ils sont constitués par un tissu charnu un peu translucide, allant du gris perle au gris rosé, et plus ou moins piqueté d'anthracose.

La partie inférieure de ce lobe supérieur présente des noyaux de plus en plus confluent, ne faisant pas cependant la nape continue mais montrant encore une certaine lobulation. Il est à remarquer que toutes les fois que ces noyaux confluent comme dans le lobe inférieur, la limite périphérique est toujours polycyclique.

Reins. — (Poids 140 gr., 170 gr.), présentent à la coupe l'un au niveau de l'un de ses pôles, l'autre au niveau des pyramides de Ferrein, des tâches blanches de dimensions d'un grain de semoule.

Foie (1470 gr.), ne présente aucune augmentation de volume appréciable ; il ne contient pas de noyaux à son intérieur.

Capsules surrénales. — Semblent normales.

Pancréas. — Ne présente pas d'envahissement.

Utérus et annexes. — On trouve en arrière de la corne droite, au-dessus d'une trompe visible et qui paraît dilatée et sinueuse, appartenant probablement à l'ovaire droit, un kyste gros comme une orange, mais on voit aussi disséminés au-dessous de ce gros kyste à la face postérieure de l'utérus puis de l'autre côté trois petites formations kystiques à contenu séreux.

L'estomac, l'intestin et l'appendice ne présentent aucune lésion macroscopique.

Examen histologique d'un ganglion lomboaortique.

Le fragment examiné comprend trois ganglions réunis les uns aux autres par une gangue fibreuse épaisse.

A un faible grossissement, on s'aperçoit tout d'abord de l'extrême augmentation de la capsule du ganglion qui a doublé d'épaisseur. De cette capsule émanent des prolongements conjonctifs d'épaisseur variable, ici assez fins, se présentant ailleurs et le plus souvent sous forme de gros trousseaux fibreux. La prolifération conjonctive est assez marquée pour donner au parenchyme ganglionnaire une teinte jaune due au colorant électif du tissu fibreux. On s'aperçoit, en comparant l'espace occupé par le tissu conjonctif et les éléments libres que le premier est au moins égal au second. Il s'agit histologiquement de tissu fibreux adulte sous forme de longs trousseaux parallèles particulièrement pauvres en cellules. Nous avons recherché par des colorations électives les fibres élastiques et ne les avons trouvées aucunement hyperplasiées, plutôt diminuées de nombre.

Les vaisseaux sont extrêmement dilatés dans la capsule. A l'intérieur du parenchyme ils sont nombreux, mais présentent des lésions de périartérite qui ont abouti pour certains à une transformation fibreuse totale. Nulle part, nous n'avons vu de points nécrosés.

Le fort grossissement permet l'étude cytologique des éléments libres. Ceux-ci sont situés dans de petites logettes frêles diverses d'aspect et de taille ménagées par les fibres conjonctives. Il sont représentées pour la très grande majorité par des lymphocytes du type habituel du sang circulant.

Les autres éléments sont des grandes cellules, très nombreuses également, réparties soit au sein des nappes lymphocytaires, soit en nids. Leur noyau fortement coloré tranche sur le fond de la préparation. Il contient un ou deux nucléoles métachromatiques — le protoplasma flou et homogène est mal limité. Un certain nombre de ces cellules est multinucléé.

Malgré une recherche attentive, nous n'avons trouvé ni éosinophiles ni polynucléaires. On note toutefois de très rares plasmazellen.

En somme : granulome à un stade avancé avec hyperplasie conjonctive et endothéliale. Sclérose conjonctive extrêmement dense.

Examen histologique d'un fragment prélevé au niveau de l'induration du lobe inférieur gauche.

On se trouve en présence d'une nappe de tissu granulomateux analogue en tous points à celui du ganglion ci-dessus décrit et constitué par un squelette conjonctif très grossier et irrégulier au sein duquel se trouvent des grandes cellules et des lymphocytes. Il faut noter néanmoins l'extrême vascularisation de ce foyer granulomateux et la présence de quelques hémorragies interstitielles. Nous n'avons pas vu de points de nécrose. Les très nombreux vaisseaux ont tous une paroi endothéliale propre. Au sein de cette nappe se voient des formations alvéolaires à épithélisme cubique. Au point de jonction du foyer granulomateux et du tissu sain, on trouve des alvéoles pulmonaires atteintes de pneumonie hyperplasique et des formations alvéolaires à épithélium cubique, la transition de l'un à l'autre est très progressive.

Nous avons recherché s'il existait une prolifération anormale du tissu élastique ; le résultat a été négatif.

En aucun point nous n'avons trouvé d'éléments pouvant faire penser à la tuberculose.

OBSERVATION n° 12 (due à l'obligeance du D^r Roubier, médecin des hôpitaux).

G... Louis, 16 ans, journalier, né à Piolenc (Vaucluse), entré le 2 septembre 1919 ; décédé le 9 novembre 1920.

Premier séjour du 2 au 12 septembre 1919. — Pas de bacillose dans les antécédents héréditaires ; a toujours eu une santé précaire. Il y a 3 ans contracte un empyème gauche traité dans la Nièvre par pleurotomie et drainage. Il a continué à trainer pendant un an chez lui ; depuis il est sujet aux bronchites hivernales. Il est particulièrement fatigué depuis janvier dernier et a dû cesser son travail à plusieurs

reprises. Douleurs vagues, courbature lombaire, toux émétisante, insomnie. Il accuse notamment une douleur au niveau du creux épigastrique. Pas d'appétit.

A l'examen. — Aux poumons sonorité normale, râles de bronchite disséminée. Le reste de l'examen est négatif ; on constate toutefois de l'hippocratisme des ongles. Température à 38°.

Le malade ne présentait pas d'hypertrophie ganglionnaire à cette époque.

Deuxième séjour, 27 novembre 1919 au 6 février 1920. — Le malade revient pour une douleur épigastrique datant de 5 jours et coexistant avec une douleur lombaire. Il a été forcé de s'aliter. Il présente des vomissements survenant après la toux, uniquement alimentaires. Il est constipé et n'a pas d'appétit, n'a pas de sueurs nocturnes.

A l'examen : Malade d'aspect général précaire, pâle ; point douloureux dans l'hypocondre droit, sans défense de la paroi. La palpation bimanuelle de la région lombaire droite est douloureuse ; on ne sent pas les reins.

La rate est facilement perçue ; le foie déborde les fausses côtes de trois travers de doigts.

Aux poumons. — La sonorité est perçue normalement sauf au niveau de la cicatrice d'empyème ; les vibrations sont normales. Au sommet droit, l'expiration est sifflante et prolongée ; au sommet gauche, obscurité respiratoire ; inspiration saccadée. Aux bases et en arrière, nombreux râles crépitants. Le reste de l'examen est négatif ; on note toutefois la présence d'un ganglion sus-claviculaire droit.

Etant donnés la submatité et l'obscurité de la base gauche (lieu de l'ancienne pleurésie), la présence d'une expectoration purulente, une température à petites oscillations, on pense à la possibilité d'une bacillose post-pleurétique de la base gauche.

Le 16 décembre 1919. — Poussée thermique entre 38° et 39° pendant plusieurs jours. Apparition de nouveaux ganglions cervicaux et d'une adénopathie axillaire droite ; foyer plus accentué de râles sous-crépitaants à la base gauche. Il est

à noter que depuis quelque temps le malade présente un prurit peu intense mais extrêmement net.

5 janvier 1920. — Nouvelle poussée thermique ; persistance des adénopathies et d'un foyer fixe à la base gauche.

Troisième séjour, mars 1920 ; 9 novembre 1920. — Le malade revient dans le même état. Température à 38° qui décroît rapidement, uniquement vespérale jusqu'au 27 mai.

Le 5 juin. — Elévation de la température depuis cinq jours avec poussée ganglionnaire sous-maxillaire droite et foyer congestif de la base gauche.

Du 13 au 18 juin, nouvelle poussée thermique et ganglionnaire cervicale avec persistance du foyer de râles fins à la base gauche.

26 juin. — Le malade se cachectise. Depuis deux jours, apparition d'un subictère généralisé cutané et conjonctival. Le foie et la rate sont toujours dans le même état mais n'ont pas grossi. Les réactions de Gmelin et de Hay sont positives. L'hypertrophie ganglionnaire est localisée au cou et aux aisselles ; il n'y a aucune tendance à la suppuration. La peau est mobile à leur surface. Il faut noter une subluxation de l'articulation sterno-claviculaire gauche produite vraisemblablement par un paquet ganglionnaire rétroclaviculaire.

2 juillet 1920. — La température est normale. Les ganglions cervicaux et sus-claviculaires ont diminué de volume ; le foie également ; la rate est toujours perçue. L'ictère est plus intense qu'auparavant.

17 juillet 1920. — Même état des ganglions ; l'ictère diminue ; le malade vient de faire une nouvelle poussée thermique.

28 juillet 1920. — La température recommence à décrire de grandes oscillations ; l'ictère est de nouveau foncé. Depuis la fièvre s'est élevée, les ganglions du cou, des aisselles et des creux sus-claviculaires ont augmenté de volume ; la rate est stationnaire. Aux poumons, on note quelques râles sous-crépitants aux deux bases mais rien aux sommets.

9 septembre 1920. — Le malade présente depuis un mois et demi une courbe thermique ondulante. A chaque reprise de

la température, les ganglions augmentent de volume pour diminuer ensuite légèrement. L'ictère est stationnaire avec cholurie ; l'hippocratisme des doigts s'accuse. Le poids diminue fortement (36 k. 500 le 18 août contre 41 k. 600 en mars).

Il faut signaler en outre que le foie, toujours aussi gros, paraît plus dur que précédemment. La palpation en est légèrement douloureuse. On a fait, au cours du mois d'août, six injections de 1 cent. cube de tuberculine Pasteur, sans aucun résultat.

20 octobre 1920. — Température toujours irrégulière à grandes oscillations ; les ganglions du cou et des aisselles restent gros mais varient de volume.

30 octobre 1920. — Douleurs abdominales ; ballonnement du ventre ; légère ascite ; état cachectique.

3 novembre 1920. — L'ictère diminue d'intensité.

9 novembre 1920. — Aggravation brusque de l'état général ; douleurs abdominales vives, teint verveux ; granulie péritonéale probable. Décès le 9 novembre à 7 heures du soir.

La courbe thermique observée se rapproche du type ondulant ; vers la fin, le malade présentait une température irrégulière.

Examens hématologiques

Le 18 décembre 1919. — Avant l'apparition de l'adénopathie généralisée.

G. A. : 4.325.000 ; G. B. : 12.550.

Polynucléaires neutrophiles : 78 ;

Eosinophiles : 1 ;

Grands mono. : 3 ;

Moyens mono. : 12 ;

Lymphocytes : 5 ;

Formes intermédiaires : 1.

Pas de formes anormales des globules blancs et rouges.

24 juillet 1920. — G. R. : 4.104.400 ; G. B. : 20.000.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 77 ;

Eosinophiles : 0 ;

Lymphocytes : 4 ;

Moyens monos. : 12 ;

Grands monos. : 3 ;

Intermédiaires : 4 ;

Pas de myélocytes.

2 septembre 1920. — Globules rouges : 3.045.000 ; globulés blancs : 18.600.

Un examen radioscopique du 29 juin a montré de l'opacité du sommet gauche ;

De l'immobilité diaphragmatique du même côté avec ombre dans le sinus costo-diaphragmatique ;

Des ganglions médiastinaux bilatéraux.

Inoculation au cobaye. — Un cobaye a été inoculé avec un ganglion prélevé à l'autopsie avec toutes les précautions désirables. L'animal a été sacrifié deux mois après : il ne présentait aucune trace de tuberculose.

Autopsie 36 heures après la mort. — A l'ouverture du cadavre on remarque de suite l'existence d'une péritonite aiguë diffuse ; partout dans la cavité péritonéale il existe de fausses membranes fibrino-purulentes agglutinant les anses intestinales.

Dans le petit bassin, 500 gr. de liquide puriforme. Aucune perforation : l'estomac, l'appendice, le duodenum, la vésicule et l'intestin sont intacts.

Adhérences bilatérales des plèvres, plus accusées à droite. De ce côté, adhérences fortes au sommet, plus lâches à la base : deux petites cavités enkystées, l'une latérale, l'autre sus-diaphragmatique, contenant un peu de liquide puriforme.

Poumon droit. — Au sommet, petite caverne du volume d'une noisette à parois lisses, pleine de pus. Tout autour, tubercules discrets ; le lobe inférieur est carnifié, non franchement hépatisé ; à la coupe, dans ce tissu rouge vif, points blancs et zones blanchâtres fermes, non purulents, sans

cavités. On ne peut affirmer macroscopiquement la tuberculose.

Poumon gauche. — Au sommet, petite caverne des mêmes dimensions qu'à droite avec quelques lésions tuberculeuses discrètes tout autour. A l'extrême base, aspect en nid d'abeille rappelant les dilatations bronchiques.

Quelques ganglions médiastinaux anthracosiques.

Cœur. — Petit, sans lésions ; aorte souple.

Ganglions cervicaux et axillaires. — On reconnaît à la section qu'ils sont bien isolés les uns des autres. Leur consistance est lardacée ; pas de caséification.

Abdomen. — Enorme masse péripancréatique dont l'axe est parallèle à celui du pancréas. Cette masse est très dure et présente un aspect lobulé. Elle est constituée par des ganglions agglomérés, lardacée à la coupe, non caséeux. Cette masse est distincte du pancréas que l'on peut isoler. Elle englobe l'aorte, la veine cave inférieure et le pédicule hépatique.

Foie gros, de rétention biliaire, sans autres lésions.

Rate grosse et ferme ; à la coupe, nombreux points blanchâtres, non caséeux, d'aspect tuberculeux. La pression ne fait pas sourdre de pus.

Reins normaux. — Petits ganglions périénaux, lardacés non caséeux.

Capsules surrénales introuvables au milieu de la masse ganglionnaire ci-dessus décrite.

Nombreux ganglions prévertébraux. — L'estomac, le duodénum, l'iléon, l'appendice et la vésicule sont intacts.

Examens histologiques

1° *Ganglion axillaire macroscopiquement lardacé, non caséeux.* — A un petit grossissement, on note l'existence d'un épaissement considérable de la capsule périphérique. Le parenchyme présente lui-même des travées de sclérose assez

développées. La topographie ganglionnaire a complètement disparu et c'est à peine si l'on retrouve des traces de follicules sous la capsule. Les vaisseaux présentent tous un épaississement notable de leur paroi : il existe une endopériartérite assez nette. Les capillaires de petit calibre ont toujours une paroi endothéliale nette. Il n'y a pas de circulation lacunaire. On ne voit pas de points de nécrose.

Les éléments inclus dans le ganglion sont représentés surtout par des lymphocytes en nappe. Sous la capsule se voient de rares éosinophiles disposés en nids ainsi que des plasmazellen plus abondants. Le polymorphisme est donc certain, mais peu accusé à première vue. Ce qui frappe le plus, c'est la présence de grandes cellules réparties dans la substance médullaire et suffisamment nombreuses pour occuper des champs microscopiques entiers. Il s'agit d'éléments de grande taille, à noyaux clairs formé d'un réseau chromatinien délicat. Les noyaux sont irréguliers, boursoufflés, certaines cellules sont multinucléées. Un certain nombre de ces éléments ont un noyau beaucoup plus riche en chromatine et un protoplasma fortement acidophile (éléments en dégénérescence ?). Enfin, ces formes cellulaires présentent d'assez nombreuses mitoses. Il s'agit manifestement de cellules de Sternberg. Dans les points où elles sont le plus confluentes, on rencontre entre elles des polynucléaires assez nombreux.

En aucun point, on ne trouve d'éléments pouvant faire penser à la tuberculose.

2° *Ganglion sus-pancréatique.* — Les lésions sont identiques, mais il existe beaucoup moins de grandes cellules. La sclérose est plus accentuée. On trouve de plus deux amas nécrosés.

Il s'agit donc de lésions ganglionnaires au stade pseudo-néoplasique.

3° *Rate.* — Les modifications cadavériques empêchent une analyse cytologique fine. Tout ce que l'on peut dire c'est que l'on ne trouve pas d'éléments tuberculeux. Sclérose assez marquée.

4° *Lobe inférieur droit.* — Aspect banal d'hépatisation grise.

5° *Lobe inférieur gauche au niveau d'un point d'aspect aréolaire.* — Il s'agit de dilatations bronchites avec néoformations alvéolaires au voisinage.

Sur aucune des cinq préparations et en dépit d'examen répétés, nous n'avons pu trouver d'images pouvant faire penser à la tuberculose.

OBSERVATION n° 13 (due à l'obligeance de M. le Professeur Paviot).

G... Jeanne, 27 ans, entrée dans le service du Professeur Paviot, le 2 février 1920).

La malade entre pour une adénopathie cervicale et axillaire.

Pas d'antécédents héréditaires à signaler ; il faut noter toutefois que sur 11 collatéraux, sept sont morts jeunes ; les quatre vivants sont en bonne santé.

Personnellement, elle a eu vers 10 ans des adénopathies cervicales qui ont duré quelques mois et ont disparu sans laisser de traces.

Les adénopathies actuelles sont apparues au début de 1915, cinq ans avant l'entrée de la malade dans la salle. Le début s'est fait par la région carotidienne gauche. Ce paquet carotidien a été enlevé en juillet 1917 par le D^r Villard. Il n'y avait à cette époque aucune autre adénopathie. Les autres carrefours ganglionnaires ne s'hypertrophièrent qu'à la fin de 1917 : région carotidienne droite, creux parotidiens et axillaires des deux côtés. Ablation d'un ganglion sus-hyoïdien gauche en mai 1918.

C'est trois ans après les premières adénopathies que le prurit est apparu. Il a été dès le début très intense survenant par crises dans la journée ou dans la nuit.

A l'examen. — On constate des adénopathies multiples formées de paquets ganglionnaires roulant sous le doigt, sans points ramollis. Il ne semble pas y avoir de périadénite. Tous les carrefours superficiels sont pris avec prédominance au niveau des aisselles. C'est au niveau des aînes que l'hypertrophie est le moins accentuée.

Pas d'autres symptômes à part un souffle systolique anorganique de la base. Il faut toutefois signaler une hypertrophie notable de rate.

2 mars 1920. — On vient de faire, en 15 jours, quatre séances de radiothérapie sur les ganglions carotidiens droits qui ont légèrement rétrocedé.

23 mars 1920. — Ablation d'un ganglion carotidien droit (M. Villard).

10 août 1920. — On a fait depuis le début d'avril une trentaine de séances de radiothérapie, qui n'ont amené que des améliorations passagères. Le prurit est toujours très intense. Les masses ganglionnaires axillaires ont beaucoup augmenté et provoquent des douleurs irradiées. Un abcès de fixation à résultat positif a été fait le 22 juillet et ne s'est accompagné d'aucune amélioration.

En outre, en dépit d'un séjour d'un mois à la campagne, le malade a perdu 1 kilogramme et continue à présenter de la température. Elle se plaint de douleurs spontanées irradiées dans le sein gauche. La palpation fait sentir un empâtement de toute la région du mamelon.

4 janvier 1921. — Il est à noter depuis la dernière fois que la malade s'anémie et s'amaigrit sensiblement. Elle est beaucoup plus pâle depuis quelques semaines. La courbe thermique de la malade a évolué entre 37°5 et 38°5 avec de faibles oscillations jusqu'en vers le début de novembre. Depuis les oscillations sont devenues plus étendues montant jusqu'à 39° le soir, mais en même temps la courbe évolue par larges ondulations successives séparées par des intervalles de quelques jours d'apyrexie relative au voisinage de 38°.

5 mars 1921. — La malade s'anémie de plus en plus. Depuis une dizaine de jours un des ganglions cervicaux postérieurs est devenu nettement fluctuant et la palpation en est douloureuse. On ponctionne aujourd'hui ce ganglion et l'on retire un pus bien lié qui ne présente pas les caractères macroscopiques du pus tuberculeux.

15 avril 1921. — L'examen de la malade montre aujourd'hui l'existence d'un petit épanchement pleural de la base gauche.

18 mai 1921. — La malade va en s'anémiant de plus en

plus. Son aspect est actuellement véritablement frappant : tous les principaux carrefours sont envahis, notamment la région cervicale où les diverses chaînes ganglionnaires, y compris les ganglions de la nuque, font fortement saillie. La courbe thermique observée au cours du séjour de la malade dans le service est celle d'une fièvre par poussées successives séparées par des intervalles apyrétiques ou subfébriles de peu de durée. Pendant les trois derniers mois d'observation la courbe a été du type continu à grandes oscillations.

Examens radioscopiques

Le 11 février 1920. — On note l'existence d'une chaîne ganglionnaire médiastinale gauche. Il n'y a rien de visible aux sommets.

Le 17 mars 1920. — Mêmes constatations. La chaîne ganglionnaire médiastinale droite commence à se prendre.

Le 15 avril 1921. — Petit épanchement pleural gauche.

Examens hématologiques

3 février 1920. — G. R. : 2.900.000.

7 août 1920. — G. B. : 38.500 ;

Poly. neutrophiles : 86 ;

Poly. éosinophiles : 3 ;

Lymphocytes : 3 ;

Moyens mono. : 2 ;

Grands mono. : 6 ;

Très grande abondance d'hématoblastes.

5 mars 1921. — Examen bactériologique du pus prélevé par ponction d'un ganglion ramolli. Pas de bacilles de Koch.

Examen histologique d'un ganglion prélevé par biopsie le 23 mars 1920.

La capsule ganglionnaire est notablement épaissie et envoie à l'intérieur du parenchyme des filaments conjonctifs tantôt minces et déliés, tantôt épais et grossiers. Les vaisseaux sont nettement dilatés ; ils présentent presque tous une endopériartérite nette. Les capillaires intraparenchymateux

possèdent tous une paroi endothéliale bien visible ; nous n'avons pas vu de circulation lacunaire.

La topographie ganglionnaire normale a complètement disparu, sauf en un point où l'on trouve encore des vestiges d'un sinus lymphatique sous-capsulaire. Les éléments qui remplissent le parenchyme sont très polymorphes. Les plus nombreux sont des lymphocytes en nappes parfois confluentes occupant des champs microscopiques entiers. Les éosinophiles sont peu nombreux ; ils possèdent un ou deux noyaux. On les rencontre en nids sans systématisation nette, sauf en un point où l'on voit un vaisseau entouré par ces éléments. Les polynucléaires neutrophiles sont nombreux ; ils se trouvent surtout autour des deux ou trois petits foyers de nécrose que l'on rencontre sur le ganglion. On trouve en outre de très rares plasmazellen disséminés à travers le parenchyme. Enfin, tranchant ça et là par leur taille, se voient des cellules de Sternberg assez nombreuses. Elles ont un ou plusieurs noyaux et présentent des figures de karyokinèse assez fréquentes. On trouve toutes les formes de transition entre les cellules fixes du tissu conjonctif du ganglion, très hyperplasiées et les cellules de Sternberg.

Il s'agit en somme d'un ganglion nettement granulomateux avec réaction conjonctive relativement faible si l'on songe à l'ancienneté du début de la maladie (5 ans).

— OBSERVATION n° 14. (Bérard et Favre : forme localisée pseudo-sarcomateuse du granulome malin. Soc. de Chirurgie de Lyon, 30 avril 1914).

Histoire clinique : Professeur Bérard (résumé).

Homme 48 ans. — Lorsque le Professeur Bérard le vit pour la première fois au mois de novembre 1911, il présentait au niveau de la région épitrochléenne une petite tumeur ganglionnaire du volume d'une noix dont le début remontait à plus de 3 ans. A plusieurs reprises, le malade avait consulté à ce sujet, mais comme cette tuméfaction n'était ni suppurée ni douloureuse, son médecin lui avait conseillé de ne pas se faire opérer. Depuis quelques jours, les choses

avaient changé : brusquement, en effet, à la suite d'un refroidissement, l'avant-bras et la main avaient enflé pendant quelques jours, puis tout était revenu dans l'ordre.

A l'examen on avait l'impression d'une adénopathie bacillaire. On enleva donc les ganglions qui avaient à la coupe l'aspect de marrons crus. Les suites ne présentèrent aucune particularité, mais il est à noter cependant qu'au niveau de l'incision il persista une fistule qui laisse encore maintenant suinter la sérosité.

Au mois de janvier suivant, récurrence dans l'aisselle pour laquelle M. Bérard fit une nouvelle intervention dont les suites furent simples. Dans le courant de juillet, le malade fit une nouvelle poussée, la fistule se rouvrit. Il se décida à aller à Berck où on lui fit de l'héliothérapie et de la radiothérapie. La tuméfaction augmenta néanmoins et en décembre 1913 il revint à Lyon. On notait à cette époque un œdème éléphantiasique du membre supérieur gauche, avec infiltration des téguments ; il existait deux fistules, l'une au niveau de la région épitrochléenne, l'autre dans l'aisselle. Infiltration profonde non fluctuante sous le grand pectoral, paraissant siéger autour des ganglions. Ailleurs, pas d'adénopathie, pas de splénomégalie. L'état général a décliné, le malade a maigri.

Examen histologique (Dr Favre). (Voir planche II, fig. 2).

A un petit grossissement, le ganglion est complètement transformé. On ne reconnaît plus aucune structure normale. Les voies caverneuses sont comblées. La substance folliculaire a également disparu. Le parenchyme ganglionnaire est transformé en un tissu très riche en cellules et déjà à un faible grossissement (Oc. 6, obj. aa Zeiss), on voit dans cet infiltrat cellulaire des éléments plus volumineux que nous décrirons plus loin. En certains points, il existe également de véritables îlots de nécrose assez nettement limités, dont la partie centrale est constituée par une substance granuleuse semée de petits points chromatiques. Le ganglion n'est pas nettement limité ; sa capsule a disparu. L'infiltrat cellulaire s'étend donc dans le tissu fibreux périganglionnaire. A côté des îlots de nécrose, on trouve aussi des points

fibreux, irrégulièrement répartis, très visibles par les colorations du tissu conjonctif (van Gieson, picro-ponceau).

A un plus fort grossissement (immersion 1/12) l'infiltrat cellulaire se montre très polymorphe. Il est formé de cellules fixes du tissu conjonctif, de rares plasmazellen, d'un très grand nombre de cellules éosinophiles, les unes binucléées, les autres pourvues d'un noyau à un seul lobe. A côté de ces éléments cellulaires, on trouve des cellules beaucoup plus atypiques. Ce sont des éléments volumineux à protoplasma bien développé, dont le noyau est généralement irrégulier, bourgeonnant, contourné sur lui-même, rappelant par sa forme les cellules à noyau bourgeonnant de la moelle osseuse. Dans ce noyau on trouve toujours un ou plusieurs nucléoles métachromatiques. Certains de ces nucléoles sont très volumineux. Quelques éléments cellulaires de plus grande taille encore possèdent plusieurs noyaux, mais ces derniers diffèrent totalement par leur aspect, leur volume, leur disposition, des noyaux des cellules géantes du type Langhans. Ces éléments cellulaires sont donc répartis sans systématisation nette. En certains points cependant, les cellules volumineuses atypiques que nous avons décrites sont presque seules à former l'infiltrat et le ganglion prend en certain point un véritable aspect sarcomateux. Le plus souvent, il y a un mélange de ces éléments cellulaires et l'on trouve côte à côte des cellules fixes, des éosinophiles, et les cellules volumineuses ci-dessus décrites. Les leucocytes polynucléaires sont partout très abondants. En certains points, ils sont confluents et forment de véritables amas qui se distinguent des abcès en ce que les leucocytes restent plongés dans une sorte de stroma fibrineux. Partout dans le ganglion, la coloration du tissu conjonctif montre la persistance d'un stroma collagène, tantôt réduit à l'état de fines fibres dans tous les points où les grosses cellules prédominent, tantôt formé de véritables faisceaux plus denses qui au niveau des points fibreux s'accolent en larges traînées dans les interstices desquelles on ne trouve que peu d'éléments cellulaires. Les îlots de nécrose que nous avons signalés sont relativement de peu d'étendue. Ils sont formés d'une substance grenue et de débris cellulaires dans lesquels on peut reconnaître quelques

leucocytes polynucléaires en pycnose et des éléments altérés qu'il est impossible d'identifier.

Le malade a subi ultérieurement la désarticulation de l'épaule. Il a fini par succomber.

Planche I

Les deux pièces reproduites ci-contre proviennent de l'autopsie de la malade dont l'histoire clinique est rapportée dans l'observation n° 11.

Fig. 1. — *Trachée* et bifurcation bronchique. La trachée a été ouverte sur sa face postérieure. On aperçoit en haut le larynx, en bas la bifurcation bronchique. Sur les côtés se voient en haut les ganglions péritrachéaux cervicaux ; en bas un volumineux ganglion intertrachéo-bronchique, anthracosé et qui a été sectionné en sens frontal pour montrer l'absence de caséification (2/3 grandeur).

Fig. 2. — L'*Aorte* a été ouverte sur toute sa longueur le long de sa face antérieure. En haut, origine des gros vaisseaux, en bas bifurcation. On aperçoit sur les côtés des ganglions périaortiques thoraciques et cœliaques. La section que l'on voit au niveau de ces derniers sur le côté gauche de la figure provient d'un prélèvement pour l'examen histologique ($\frac{1}{2}$ grandeur).

Ces deux pièces proviennent du laboratoire d'anatomie pathologique de la Faculté de Médecine.



Planche II

Fig. 1.— Ganglion (Zenker-hémalun-éosine). Ocul. 6., objectif immersion 1/12 (Zeiss). Réduction légère. Ce ganglion provient de la malade de l'observation n° 5 (Favre), et a été extirpé 15 mois après l'apparition des adénopathies. Le polymorphisme cellulaire est remarquable ; on aperçoit de nombreux polynucléaires éosinophiles, les uns à deux noyaux, les autres à noyau unique. Les neutrophiles sont nombreux, on voit quelques lymphocytes et des plasmazellen reconnaissables à leur noyau excentrique. Nombreuses cellules fixes du tissu conjonctif parallèles les unes aux autres. Pas de grandes cellules atypiques. On aperçoit sur le côté gauche de la figure un capillaire dont les parois sont conservées. Il s'agit d'un ganglion au stade cellulaire (réaction lymphoplasmatique et éosinophile, prolifération conjonctive discrète).

Fig. 2. — Ganglion (même fixation, même coloration, grossissement identique). La pièce provient du malade de l'obs. n° 14 (Bérard et Favre). La partie qui se trouve en bas et à droite de la figure est formée de grandes cellules atypiques confluentes. Remarquer l'aspect bourgeonnant des noyaux. En haut et à gauche, portion constituée par des neutrophiles et quelques éosinophiles. L'aspect général est celui d'un sarcome, autour duquel persisterait une réaction inflammatoire accusée.

Ces deux coupes proviennent de la collection du D^r Favre qui a bien voulu en autoriser la reproduction.

Fig. I

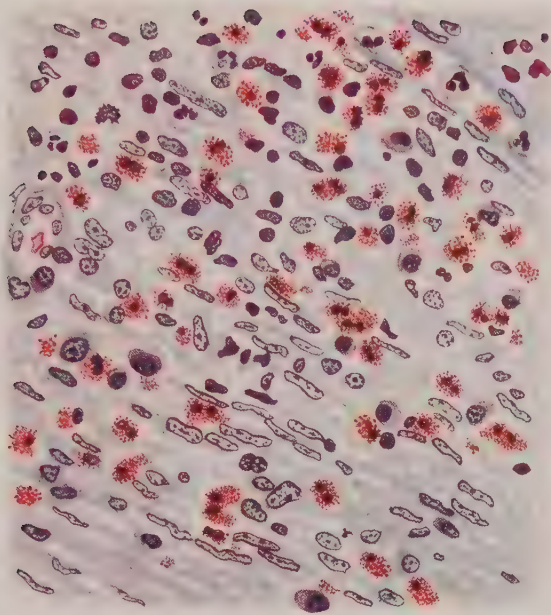
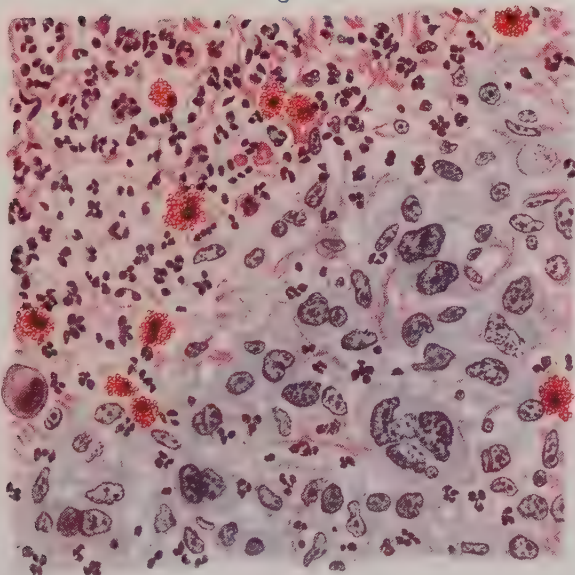


Fig. II



CONCLUSIONS

1° Dans l'état actuel de nos connaissances, on doit extraire du groupe des lymphadénies généralisées une affection particulière : la lymphogranulomatose (maladie de Hodgkin) qui, cliniquement et histologiquement, est bien caractérisée.

2° Cliniquement cette affection présente quatre signes principaux :

a) La lymphadénie généralisée avec grosse rate, sans tendance à la suppuration ;

b) Les modifications thermiques qui peuvent affecter trois types principaux au moins au début et deviennent ensuite irrégulières : fièvre intermittente par poussées successives, fièvre continue, fièvre à grandes oscillations ;

c) Le *prurit* souvent intense et généralisé, rarement complètement absent ;

d) Le syndrome hématologique caractérisé par une anémie progressive, une polynucléose marquée et constante, une *éosinophilie sanguine* nette, apparaissant souvent par poussées irrégulières.

Il s'y surajoute divers symptômes tenant à l'extension du processus aux différents organes. Cette affection est constamment mortelle.

3° D'après les 14 observations que nous rapportons et qui constituent la plus grosse documentation française à l'heure actuelle, on peut décrire les syndromes cliniques suivants montrant le polymorphisme symptomatique de la maladie.

Formes généralisées à évolution chronique ou aiguë.

Formes localisées à un groupe ganglionnaire superficiel ou profond (forme médiastinale pouvant simuler par envahissement du poumon la tuberculose ou le cancer de cet organe ; forme abdominale).

4° Anatomiquement, les ganglions sont très hypertrophiés, durs, parfois scléreux ; les granulomes viscéraux se voient surtout au niveau de la rate, du poumon et du foie ; mais tous les organes peuvent être atteints. Nulle part il n'existe ni caséification ni suppuration.

5° Histologiquement, l'affection peut prendre les aspects suivants qui se succèdent en général chronologiquement, mais dont la durée est très variable, la maladie pouvant rester pendant toute sa durée au premier stade.

a) Stade cellulaire : polymorphisme très marqué : polynucléaires neutrophiles, *éosinophiles*, plasmazellen, lymphocytes, mastzellen, cellules de Sternberg rares, hyperplasie conjonctive discrète : réaction lymphoplasmatique et éosinophile ;

b) Stade pseudonéplasique caractérisé par l'abondance des grandes cellules atypiques (cellules de Sternberg) ;

c) Stade fibreux : sclérose épaisse du ganglion et polymorphisme cellulaire moindre. Ce dernier aspect peut s'observer chronologiquement avant le précédent : un

ganglion fibreux peut se réhabiter. Nous n'avons observé qu'une fois la fibrose massive sur les ganglions prélevés à l'autopsie. Cette transformation scléreuse correspond peut-être à une réaction défensive passagère à la suite de laquelle l'affection reprend sa marche plus ou moins rapide. *Aucune autre affection ganglionnaire ne présente cette réaction sclérosante à un degré aussi massif.*

Ces divers aspects peuvent s'observer chez un même malade par biopsies successives ; ils peuvent se voir simultanément chez un même sujet, les divers ganglions et granulomes viscéraux pouvant présenter en même temps des lésions d'âge différent. On peut donc saisir toutes les transitions entre l'inflammation et la pseudonéoplasie.

Il résulte de ces faits que le domaine des lymphosarcomatoses doit être considérablement réduit et qu'il faut ramener à la lymphogranulomatose des affections désignées sous des noms divers (lymphadénies métatypiques à grandes cellules, lymphadénie métatypique, adénie avec éosinophilie, certains cas de lymphosarcomes et la majorité des endothéliomes lymphatiques).

Le diagnostic histologique sera surtout basé sur l'éosinophilie tissulaire et la présence de grandes cellules. Un fait de signification générale en histopathologie nous a surtout frappé : les variations de la formule histologique au cours de l'affection montrant des réactions nettement inflammatoires à certaines périodes de la maladie, celle-ci pouvant prendre ultérieurement par ses caractères atypiques un aspect microscopique simulant le néoplasme, ce qui fait saisir les difficultés que l'on a dans le domaine du tissu conjonctif et particulièrement dans celui du tissu hématopoiétique à séparer histologiquement les inflammations chroniques des néoplasies.

Le rapprochement des données fournies comparative-
ment par la clinique et l'histopathologie doit faire admet-
tre qu'il s'agit d'une inflammation chronique et non
d'une tumeur.

6° L'étiologie est encore incertaine. La tuberculose et
la syphilis n'entrent pas en jeu. Il paraît plutôt s'agir
d'une affection parasitaire comme portent à le croire
l'éosinophilie et le prurit. Les bactériologistes américains
ont récemment décrit une bactérie particulière (*Coryne-
bactérium Hodgkini*). Ce même bacille a été retrouvé
dans des affections différentes (adénites inguinales subai-
guës : Favre ; ganglions du lupus pernio : Schauimann).
Le rôle de la bactérie incriminée n'est pas encore nette-
ment déterminé.

7° Cette affection ne saurait être appelée maladie de
Hodgkin, le mémoire de cet auteur comprenant des affec-
tions très disparates. Le terme de granulome malin des
Allemands est de signification purement histologique.
Nous proposons avec Favre le terme d'*adénie éosinophi-
lique prurigène à évolution fébrile*, qui a le mérite de
résumer les quatre principaux symptômes cliniques et de
donner des précisions sur les caractéristiques histologi-
ques et hématologiques de la maladie.

Vu :

Le Président de thèse,

PAVIOT.

Vu :

Le Doyen,

J. LÉPINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Lyon, le 11 juin 1921.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université

JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

La bibliographie de la lymphogranulomatose est considérable. On la trouvera en entier dans les ouvrages suivants :

KURT ZIEGLER. — La maladie de Hodgkin (Iéna 1911).

LACRONIQUE (G.). — Maladie de Hodgkin (lymphogranulomatose). Th. Lyon 1912.

GUGGENHEIM (H.). — De la lymphogranulomatose et de ses rapports avec les autres lésions systématisées de l'appareil hématopoiétique. Th. Paris 1912-1913.

(Nous n'avons indiqué ci-dessous que les travaux postérieurs à l'année 1912).

ABRAHAMS (A.). — Un cas de lymphadénome avec poussées fébriles périodiques (maladie de Pel-Ebstein). The Lancet, 6 septembre 1919.

BACKHOUSE (R.-W.). — De la lymphadénie aleucémique (maladie de Hodgkin). Th. Paris 1913-1914.

BÉRARD (L.). et FAVRE (M.). — Forme localisée, pseudo-sarcomateuse du granulome malin. Soc. de Chir. de Lyon, 30 avril 1914 (in *Lyon Chirurgical* 1914, tome II, p. 87).

BILLINGS et ROSENOW. — Etiologie et vaccinothérapie de la maladie de Hodgkin. *Journal of american medical Association*, 13 déc. 1913. (In *Arch. mal. du cœur*, 1915, n° 3, p. 101).

BLANC. — Un cas de lymphogranulomatose (maladie de Sternberg). Arch. de médecine des enfants, août 1915, n° 8, p. 429.

BOURGES (H.). — Lymphocytémie aleucémique à marche aiguë et à évolution fébrile. Soc. méd. des hôp. Paris, 8 mars 1918.

BUNTING et YATES. — Etiologie de la maladie de Hodgkin. *Journal of americ. méd. assos.*, 14 févr. 1914. (In arch. mal. cœur 1915, n° 3, p. 100).

— Leucémie, pseudo-leucémie et mal. de Hodgkin. John Hopkins Hosp. bulletin 1917, n° 314, p. 151. (In arch. mal. cœur 1917, n° 12, p. 598).

CANELLI. — Un cas de lymphogranulomatose infantile, *La Pediatria* 1916.

CANTIÉRI. — Sur un cas de lymphogranulomatose infantile. *Riforma méd.* 1919, n° 49.

CARONIA (G.). — Contribution à la connaissance étiologique du lymphogranulome malin, *La Pediatria*, juil. 1915.

COMBY (J.). — Le lymphogranulome malin. Arch. de méd. des enfants, août 1919, p. 431.

CORDIER (V.), LÉVY (L.) et NOVÉ JOSSERAND (L.). — Lymphadénie aleucémique d'origine tuberculeuse ; septicémie intercurrente à entérocoques. Arch. de méd. exp. et d'anat. patho., mars 1917.

FAVRE (M.) et DUBREUIL (G.). — Plasmazellen à granulations acidophiles et basophiles. Soc. biologie, 4 juillet 1914.

— Cellules à grains fuchsinophiles et corps de Russell. Rapports de ces corps avec les granulations oxyphiles des plasmazellen. Soc. de biol., 11 juillet 1914.

FAVRE (M.) et SANTY (P.). — Variations de la formule histologique et de l'éosinophilie tissulaire au cours de l'évolution du granulome malin. Soc. biologie, 25 juillet 1914.

- FAVRE (M.). — Les manifestations pleuro-pulmonaires de l'adénie éosinophilique prurigène. Soc. méd. hôp. Paris, 26 juillet 1918, t. 42, p. 864.
- L'adénie éosinophilique prurigène. Ann. de dermat. et de syphiligr. 1918-1919, t. VII, p. 1.
- Notes sur des recherches bactériologiques à propos d'une variété d'adénite inflammatoire de la région inguinale (lymphogranulomatose inguinale). Soc. méd. hôp. Paris, 18 mars 1921, n° 10.
- FOA (P.). — Sur le lymphogranulome : Hœmatologica, tome I, janvier 1920. (In Arch. mal cœur, juillet 1920, n° 7, p. 320).
- HARVIER (P.). — Pseudo-fièvre ondulante et lymphadénie. *Paris Médical*, 16 août, n° 33.
- Le diagnostic des lymphadénies aleucémiques. *La Médecine* 1920.
- HERVOUET (R.). — Contribution à l'étude des états lymphadéniques. Th. Paris 1920-21.
- JEMMA (R.). — A propos du lymphogranulome malin. *La Pédiatrie*, sept. 1918.
- JESSUP (M. D. S. D.). — Mal. de Hodgkin, ayant envahi l'utérus. *Amer. Journ. of Obstetrics*, sept. 1912.
- LEVIN (J.). — Pathogénie et traitement du lymphosarcome et du granulome de Hodgkin. *Annals of Surgery*, t. 70, nov. 1919, n° 5.
- LORENZINI (A.). — Fièvre ondulante. (Type Cardarelli-Pel-Ebstein) et lymphogranulomatose. *Rivista di Clinica pediatrica*, février 1921, n° 2.
- LOYGUE et CLARION. — Lymphadénie aleucémique à évolution aiguë ; granulome malin. Soc. méd. hôp. Paris, 6 mai 1921.
- MILAN et BLUM. — Prurigo lymphadénique ; son origine nerveuse. Soc. française de dermatol. et de syphiligr., 8 janv. 1920.

- NANTA (A.). — Etude des lympho et myélodermies. Th. Toulouse 1912. Importance des exanthèmes cutanés dans le diagnostic des états leucémiques et aleucémiques *Presse Médicale*, 3 mai 1913.
- Deux nouveaux cas de lymphodermies. *Ann. de dermatologie et de syphiligr.*, janv. 1914.
- NANTA (A.) et BAUDRU. — Prurit décalvant lymphadénique, prurigo lymphadénique et leucémides prurigineuses. *Ann. de dermatologie et de syphiligr.* 1920.
- NORDENTOLFT. — Pseudo-leucémie. Hospital stidende 1918. (In *Arch. mal. cœur*, 1917), p. 331, n° 7).
- OLIVER. — Nature de la maladie de Hodgkin. *Journal of méd. research*, décembre 1913).
- PARKES WEBER. — Le type fébrile recurrent Pel-Ebstein de la maladie de Hodgkin (lymphogranulomatosis maligna). *Royal Soc. of Medicine*, 11 mai 1917. (In *Arch. mal. cœur*, 1918, n° 7, p. 331).
- PRETI (L.). — Transformation d'une lymphadénose aleucémique en leucémique, la *Riforma Medica*, 14 fév. 1914, n° 7. (In *Arch. mal. cœur* 1914, n° 6, p. 425).
- REITS. — Un cas de lymphadénie de l'enfant. *Vratchebnaïa Gazeta*, 5 janvier 1914, p. 25. (In *Presse medic.*, 30 mai 1914, n° 43, p. 420).
- RIBADEAU-DUMAS. — Sur un cas de maladie de Hodgkin, à forme médiastinale. *Soc. méd. hôp. Paris*, 13 mai 1921.
- RIEUX (J.). — La maladie de Hodgkin. *Paris Médical*, 17 mai 1913, p. 573).
- SCHAEFFER (S.). — Transmission d'une lymphogranulomatose (mal. de Hodgkin) au cobaye. *Berliner klin. Wochenschrift* 1914, n° 26, p. 1215. (In *Ann. de derm. et de syph.* 1914-15, p. 619).

SCHAUMANN (J.). — Manifestations cutanées dans un cas de lymphadénie leucémique ; éruptions prurigineuses provoquées par la radiothérapie de la rate. *Ann. de dermatologie et de syphiligraphie*, mai 1916.

— Etudes sur le lupus pernio et ses rapports avec les sarcoïdes et la tuberculose. *Ann. de dermat. et de syphiligr.*, années 1916-17, p. 357.

SCHICK. — Sur le granulome malin avec fièvre récurrente. (Type Pel-Ebstein). *Zeitschrift für Kinderkeilk.* 1913, Bd V, 6.

WADE. — Mal. de Hodgkin splénique. *Journ. of. Med. res.*, déc. 1913. (In *Arch. mal. cœur*, 1915, n° 3, p. 101).

WALTER K'HUNTER. — Note sur deux cas d'engorgement ganglionnaire, maladie de Hodgkin et endothéliome. *The Glasgow médical Journal*, juillet 1912.

WARFIELD (L.) et KRISTIANSON (H.). — Un cas anormal de pseudoleucémie (lymphosarcome). *American Journal of Médic. Sciences.* Vol. CLII, n° 2, août 1916. (In *Arch. mal. cœur* 1916, n° 11, p. 519).

WEIL (M. P.). — Les granula de Much. Soc. internationale de la Tuberculose 1913. (In *Arch. generales de Médecine* 1913, p. 955).

WEILL (E.) et DUFOURT (A.). — Contribution à l'étude de la lymphadénie tuberculeuse. Soc. méd. hôp. de Lyon, 8 juin 1920. (In *Lyon Médical*, 10 août 1920, p. 678).

WEILL (E.). — Lymphadénie et syphilis héréditaire. *Journal de Médecine de Lyon*, 20 janvier 1921.

WHITTIRIGTON. — Maladie de Hodgkin aiguë avec participation des glandes internes et fièvre à rechutes : *Quart. Journal of medicine*, janvier 1916. (In *Arch. mal. du cœur*, 1916, p. 137).

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE I. — Historique.....	13
CHAPITRE II. — Anatomie pathologique.....	22
CHAPITRE III. — Symptomatologie.....	54
CHAPITRE IV. — Formes cliniques.....	82
CHAPITRE V. — Diagnostic.....	88
CHAPITRE VI. — Nature de la maladie. — Son étiologie.	101
CHAPITRE VII. — Observations.....	116
Conclusions	185
Bibliographie	189
